

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Síntesis, estructura y comportamiento frente a nucleófilos de
algunos derivados 3-formilacrílicos halogenados**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María del Rosario Martín Ramos

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

T1
E19
MAR
FACULTAD DE CIENCIAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

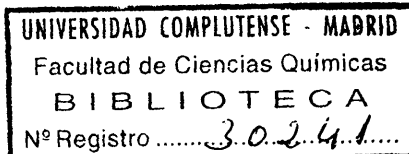


5322355230

**SINTESIS, ESTRUCTURA Y COMPORTAMIENTO
FRETE A NUCLEOFILOS DE ALGUNOS DERIVADOS
3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS**

623551115

634982128



MEMORIA

que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

presenta

María del Rosario Martín Ramos

Madrid, septiembre de 1974

Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Síntesis y Química Física Orgánica del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., bajo la dirección del Dr. D. Francisco Fariña y la Dra. M^º Victoria Martín, a quienes deseo expresar mi más sincero agradecimiento, así como al Dr. M. Rico por su colaboración.

Agradezco a la dirección del Centro, las facilidades concedidas para la realización de este trabajo. Asimismo, al Instituto de Química Orgánica General y al Ministerio de Educación y Ciencia, las ayuda económica recibidas.

I, N D I C E

	<u>Página</u>
INTRUDUCCION	1
<u>PARTE TEORICA</u>	11
I. SINTESIS DE DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS HALOGENA-	
DOS	11
A. <u>Derivados Bromados</u>	
1. Derivados 2,3-dibromo-3-formilpropiónicos . . .	13
2. Derivados 2-bromo- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	18
3. Derivados 2-bromo- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . . .	28
4. Derivados 3-bromo- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	34
5. Derivados 3-bromo- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . . .	41
B. <u>Derivados Clorados</u>	
1. Derivados 2,3-dicloro-3-formilpropiónicos . . .	45
2. Derivados 2-cloro- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	47
3. Derivados 2-cloro- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . . .	48
4. Derivados 3-cloro- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	50

5. Derivados 3-cloro- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . .	54
II. COMPORTAMIENTO DE LOS ACETALES 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS FRENTE A REACTIVOS NUCLEOFILOS .	57
A. <u>Reacción con Metóxido</u>	
1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con KOH en metanol	60
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con KOH en metanol	64
B. <u>Reacción con Amoníaco</u>	
1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso	70
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso	72
C. <u>Reacción con Piperidina</u>	
1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con piperidina	74
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con piperidina	76

D.	<u>Reacción con Bencilmercaptano</u>	
1.	Reacción de los 2 y 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con bencilmercaptano .	80
2.	Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con α -toluentiolato sódico.	83
III.	ESTRUCTURA DE LOS DERIVADOS 3-FORMILACRÍLICOS	87
A.	<u>Diferenciación entre formas cíclicas y abiertas</u>	87
B.	<u>Determinación de la configuración cis-trans . .</u>	90
1.	Acidos y ésteres 3-formilacrílicos halogenados	91
2.	Acetales de amidas y esterres 3-formilacrílicos sustituidos	92
3.	Benciltioacetates de esterres 3-formilacrílicos halogenados	94
C.	Determinación de la posición del sustituyente .	95
	Valores de los espectros IR y RMN de los derivados 3-formilacrílicos	97

<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	109
I. SINTESIS DE DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS HALOGE- NADOS	111
A. <u>Derivados Bromados</u>	
1. Derivados 2,3-dibromo-3-formilpropiónicos . .	111
2. Derivados 2-bromo- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	114
3. Derivados 2-bromo- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . .	120
4. Derivados 3-bromo- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	124
5. Derivados 3-bromo- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . .	130
B. <u>Derivados Clorados</u>	
1. Derivados 2,3-dicloro-3-formilpropiónicos . .	134
2. Derivados 2-cloro- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	135
3. Derivados 2-cloro- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . .	140
4. Derivados 3-cloro- <u>cis</u> -3-formilacrílicos . . .	144
5. Derivados 3-cloro- <u>trans</u> -3-formilacrílicos . .	148
II. COMPORTAMIENTO DE LOS ACETALES 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS FRENTE A REACTIVOS NUCLEOFILOS . . .	153
A. <u>Reacción con Metóxido</u>	

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con hidróxido potásico en metanol	153
2-bromo-3,4,4-trimetoxibutirato de metilo	153
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con hidróxido potásico en metanol	155
4,4-Dimetoxibutinoato de metilo	155
3,4,4-Trimetoxi-2-butenos de metilo	157
3,3,4,4-Tetrametoxibutirato de metilo	159
3-Oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo	161

B. Reacción con Amoníaco

Método general de amonólisis	161
1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso	162
2-Bromo- <u>cis</u> -4,4-dimetoxi-2-butenamida	162
2-Bromo- <u>trans</u> -4,4-dimetoxi-2-butenamida	163
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso	163
3-Bromo- <u>cis</u> -4,4-dimetoxi-2-butenamida	163
4,4-Dimetoxibutinamida	164

C. Reacción con Piperidina

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-bute - noatos de metilo con piperidina	165
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-bute - noatos de metilo	166
3-(N-piperidil)-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo	166

D. Reacción con Bencilmercaptano

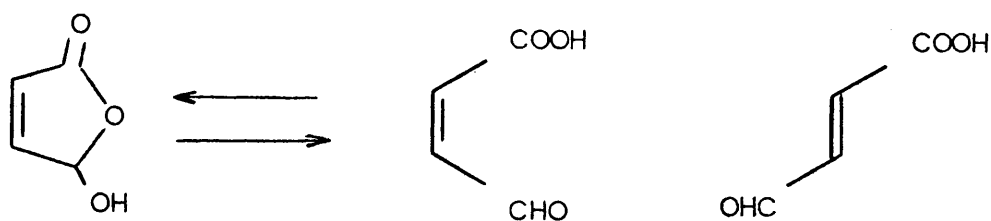
1. Reacción de los 2- y 3-bromo-4,4-dimetoxi-2- butenoatos de metilo con bencilmercaptano . .	167
2-Bromo-4,4-di(benciltio)-2-butenosatos de me- tilo	167
3-Bromo-4,4-di(benciltio)-2-butenosatos de me- tilo	170
2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-bute - noatos de metilo con α -toluentiolato sódico	171
3-Benciltio-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de me - tilo	171

CONCLUSIONES	175
------------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	185
------------------------	-----

INTRODUCCION

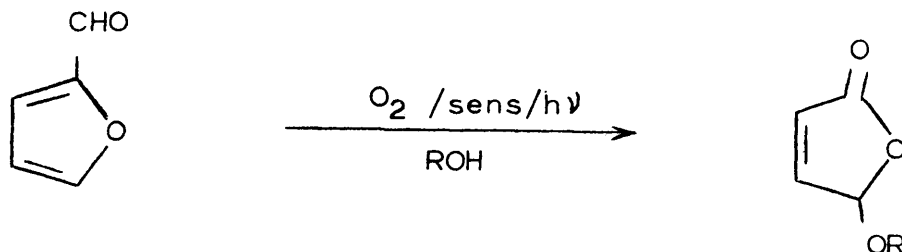
La química de los ácidos 3-formilacrílicos presenta gran interés desde diferentes puntos de vista. Por una parte son compuestos polifuncionales con amplias aplicaciones en síntesis. - Además, la presencia de sus dos funciones oxigenadas en la posición adecuada da lugar a la tautomería anillo-cadena (1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15), que aparece superpuesta con la isomería cis-trans en las formas abiertas (16)(17)(18)(19)(20)(21)



De las formas abiertas, por sustitución del H carboxílico por un grupo alquilo derivan esteres normales, mientras que de la forma cíclica hidroxilactónica, derivan pseudoesteres, que pueden considerarse también como 5-alcoxi-2,5-dihidrofuran-2-onas.

La obtención de pseudoesteres 3-formilacrílicos fué lograda

da por Schenck (22)(23)(24) mediante la adición de oxígeno singulete a furanos en un proceso de síntesis diénica.



Posteriormente se ha descrito la obtención de otros pseudoesteres de ácidos 3-formilacrílicos alquilsustituídos a partir - de alquilmfuranos o sus derivados (19)(25), por un proceso análogo, empleando oxígeno molecular en presencia de luz y un fotosensibilizador.

A partir de estos pseudoesteres es posible la obtención de numerosos derivados. Así, Fariña y col. (18)(26) han estudiado - con detalle diversas transformaciones a partir del pseudoester - del ácido 3-formilacrílico, que se resumen en la figura I y en - las que se consiguen una serie de interesantes derivados de las series cis y trans, que presentan un indudable interés como intermedios en síntesis orgánica.

En los derivados 3-formilacrílicos halogenados la presencia del halógeno amplía notablemente sus posibilidades en síntesis - orgánica.

Por otra parte, es de destacar la actividad biológica de al-

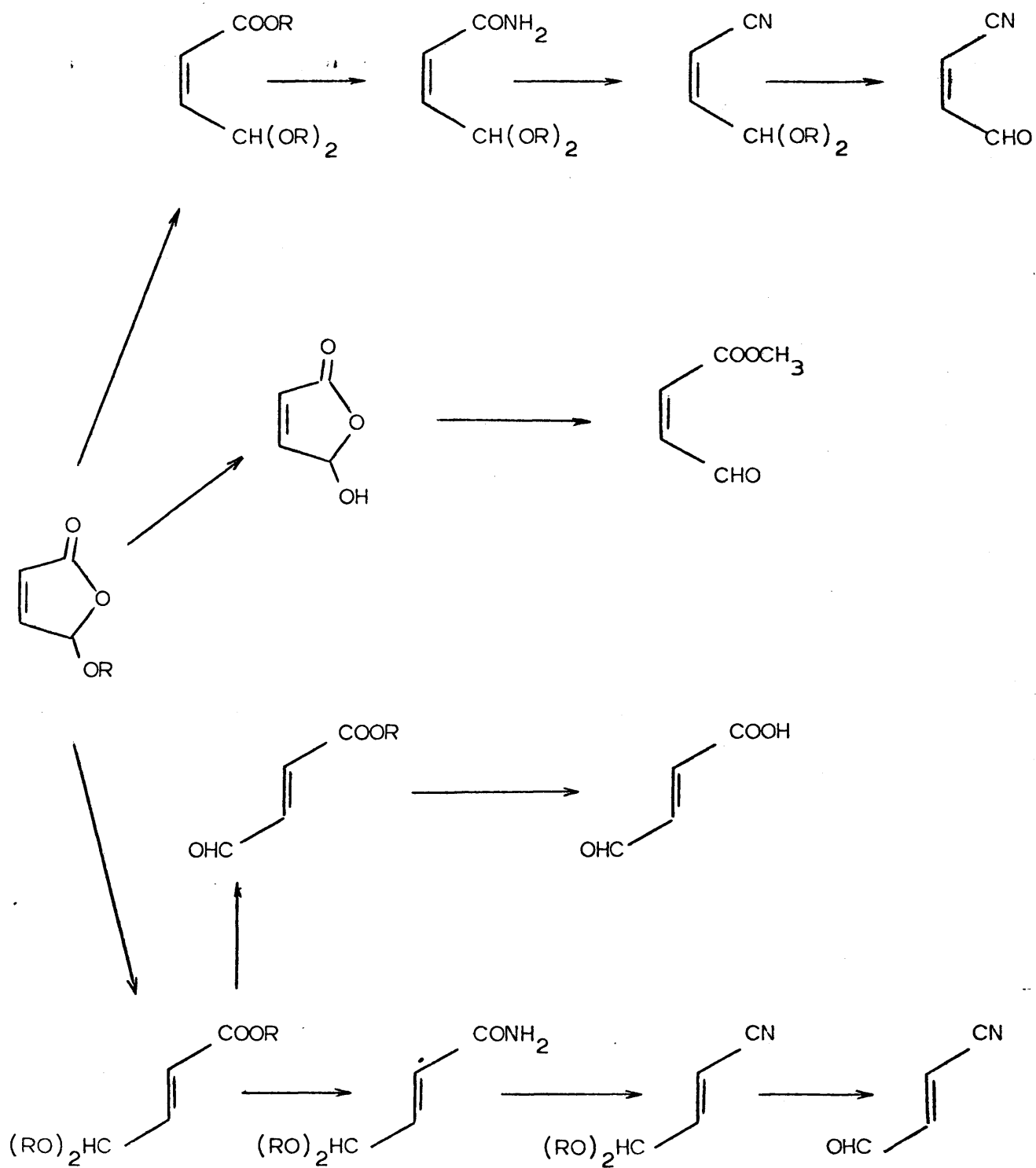


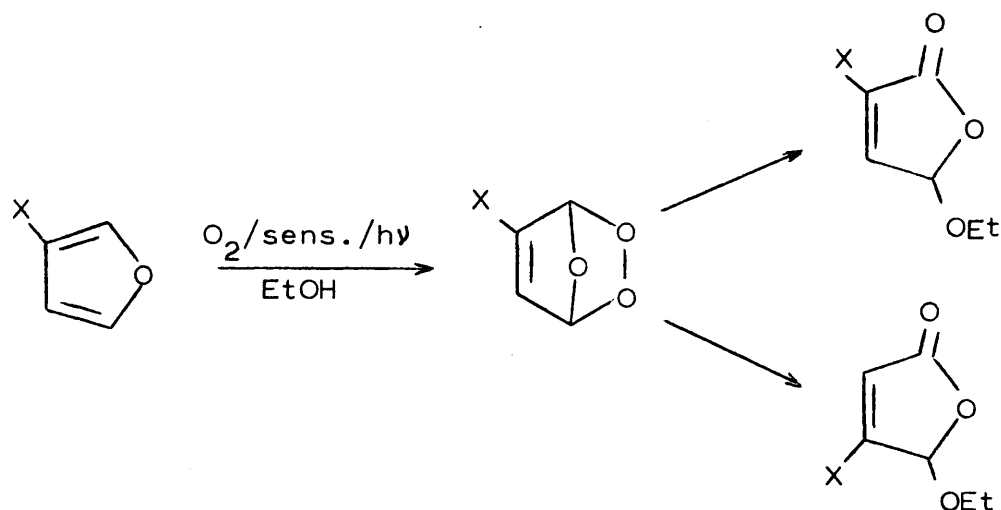
FIGURA I

gunos derivados formilacrílicos halogenados. Así, por ejemplo - se han descrito pseudoésteres halogenados sustituidos que presentan actividad antineoplásica (27)(28), o bien se han empleado como productos de partida para la obtención de sustancias - farmacológicamente activas (29) (30).

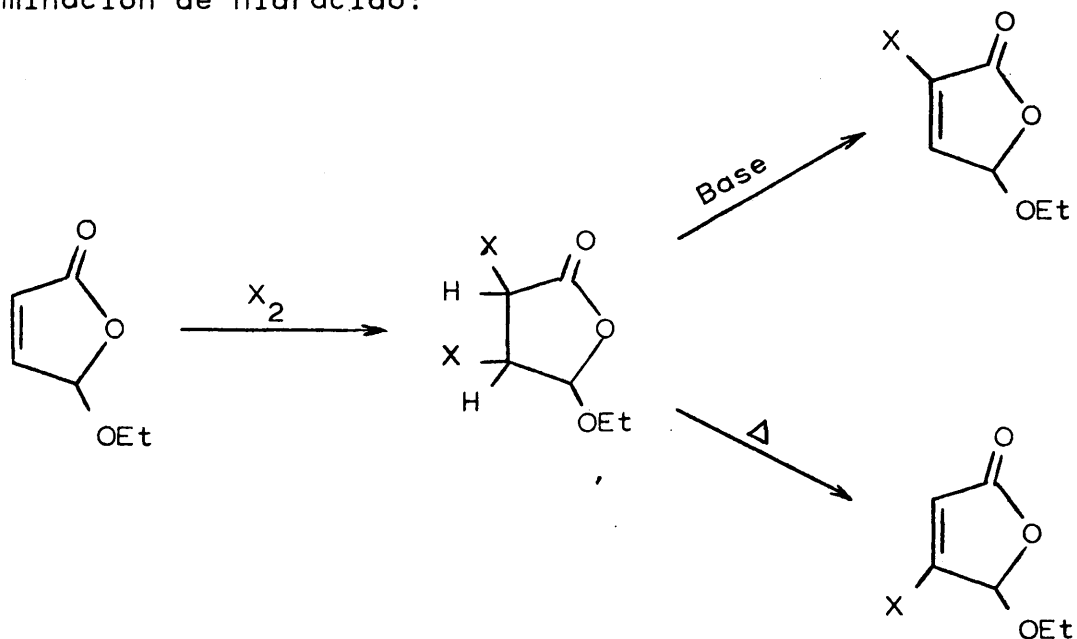
La mayor parte de los trabajos publicados sobre derivados formilacrílicos halogenados se refieren a compuestos dihalogenados. Los ácidos mucoclórico y mucobrómico son los que han recibido mayor atención, ya que aunque son compuestos conocidos desde antiguo (31)(32)(33), actualmente son objeto de estudio tanto en lo referente a su estructura (34)(35)(36), como a nuevas aplicaciones en síntesis (37)(38).

En la bibliografía se encuentra descrito el ácido 3-cloro-3-formilacrílico (39), pero en este trabajo no se alude a la estereoquímica del compuesto, ni se describen sus propiedades físicas, indicandose como único dato de identificación el punto de fusión de su oxima. Posteriormente Hachihama y Shono (40) obtienen el ácido 3-cloro-cis-3-formilacrílico, a partir del furfural por oxidación con bióxido de manganeso y ácido clorhídrico, demostrando por el espectro IR la estructura cíclica hidroxilactónica y, mediante ensayos químicos, la posición del átomo de cloro. Asimismo se encuentra descrito el pseudoéster etílico de dicho ácido (41) (18).

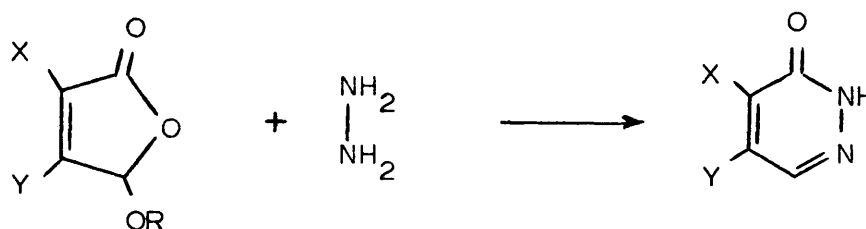
F. Fariña y S. Ramirez (42) obtienen una mezcla de pseudoesteres formilacrílicos halogenados en posición 2 ó 3 a partir de 3-halofuranos disueltos en alcohol, por adición de oxígeno - singulete, originado en presencia de luz y un fotosensibilizador:



También Fariña y col. (18) obtienen los pseudoesteres etílicos monohalogenados en la posición 2 ó 3 por halogenación del pseudoester etílico del ácido 3-formilacrílico y posterior eliminación de hidrógeno:

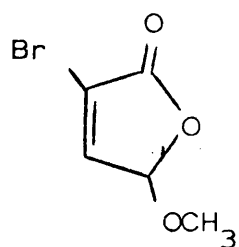


Como aplicación en síntesis de dichos compuestos el mismo grupo ha llevado a cabo reacciones de condensación de los pseudoesteres monohalogenados con hidrazina, que conducen a 3 (2H)-piridazinonas halogenadas en la posición 4 ó 5, en las que la presencia del halógeno hace posible la preparación de otras piridazinonas sustituidas.

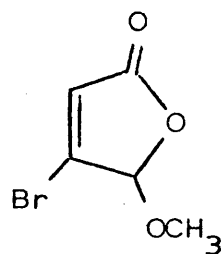


Dado el interés que parecen presentar los derivados 3-formilacrílicos monohalogenados y los escasos antecedentes existentes sobre ellos, en este trabajo nos proponemos conseguir métodos adecuados de síntesis de los ácidos cis y trans-3-formilacrílicos halogenados en las posiciones 2 y 3 y de algunos de sus derivados inmediatos (esteres, acetales), iniciando después el estudio de algunas reacciones de sustitución del halógeno.

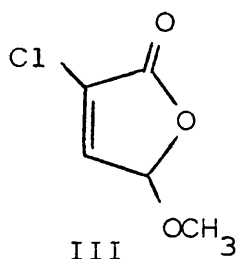
En primer lugar por halogenación del pseudoester metílico del ácido 3-formilacrílico, se prepararán los pseudoesteres formilacrílicos clorados o bromados en posición 2 ó 3 (I, II, III y IV), siguiendo el método ya descrito para los correspondientes derivados etílicos.



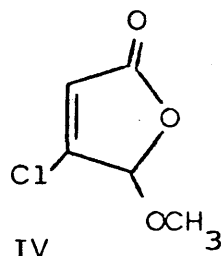
I



II

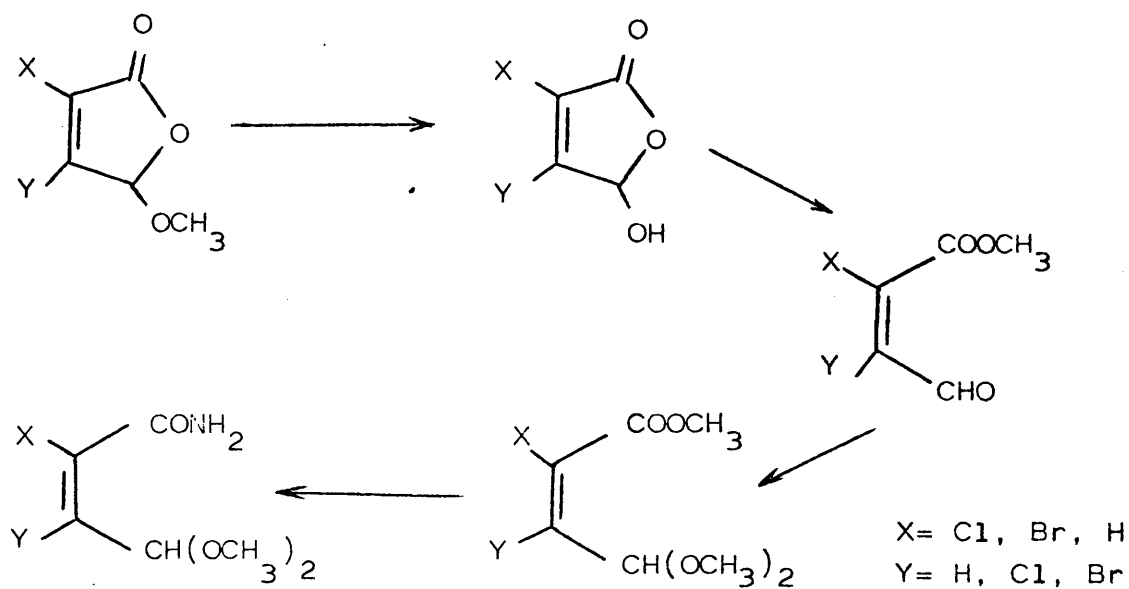


III

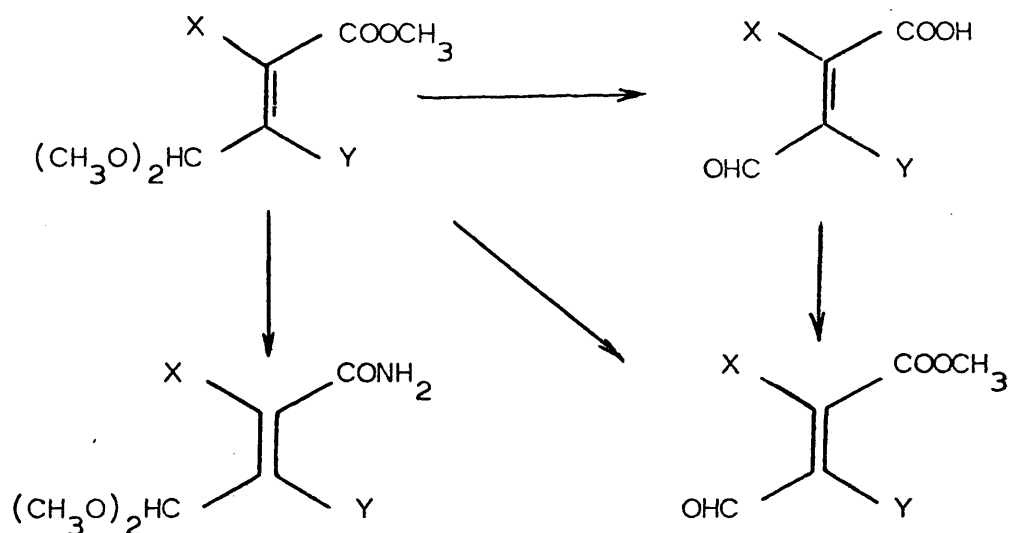


IV

Estos pseudoesteres (I, II, III y IV) se utilizarán como puntos de partida para la síntesis de diversos compuestos de la serie cis. Así, se llevarán a cabo las transformaciones necesarias para obtener los ácidos cis-3-formilacrílicos monohalogenados y algunos de sus derivados, de acuerdo con el esquema siguiente:



Por otra parte se ensayará la posible isomerización a los correspondientes derivados de la serie trans en algunas de las fases anteriores. En los casos en que no sea posible llegar a los compuestos de la serie trans, a partir de los pseudoesteres halogenados, se abordará su síntesis empleando los respectivos acetales. Estos se tratarán de obtener a través de los acetales dihalogenados, formados por cloración o bromación de los 4,4-dimetoxibutenoatos de metilo, sintetizados a su vez - fácilmente por reacción del pseudoester metílico del ácido - 3-formilacrílico con metanol en medio ácido (17) (20).



La estructura y especialmente la estereoquímica de todos - los compuestos que se obtengan se estudiará con detalle, fundamentealmente por RMN. Por este motivo y con objeto de simplifi - car los espectros de RMN se obtendrán siempre los ésteres y - acetales metílicos.

Finalmente, en los esteres-acetales bromados en posición 2 ó 3, por ser sustratos adecuados, ensayaremos su comportamiento frente algunos reactivos nucleófilos de distinto tipo. Estos ensayos con los cuatro ésteres bromados nos podrán dar información sobre el efecto de la posición del halógeno respecto al grupo activante (éster).

Las reacciones con nucleófilos tienen interés desde el punto de vista preparativo, ya que pueden dar lugar, por eliminación a acetilenos con dos grupos funcionales, a compuestos de adición al sistema conjugado y finalmente a productos de sustitución, todos ellos con múltiples posibilidades en síntesis. También presentan interés por los datos que aportarán al esclarecimiento del curso de la reacción de sustitución nucleófila vinílica.

C A P I T U L O I

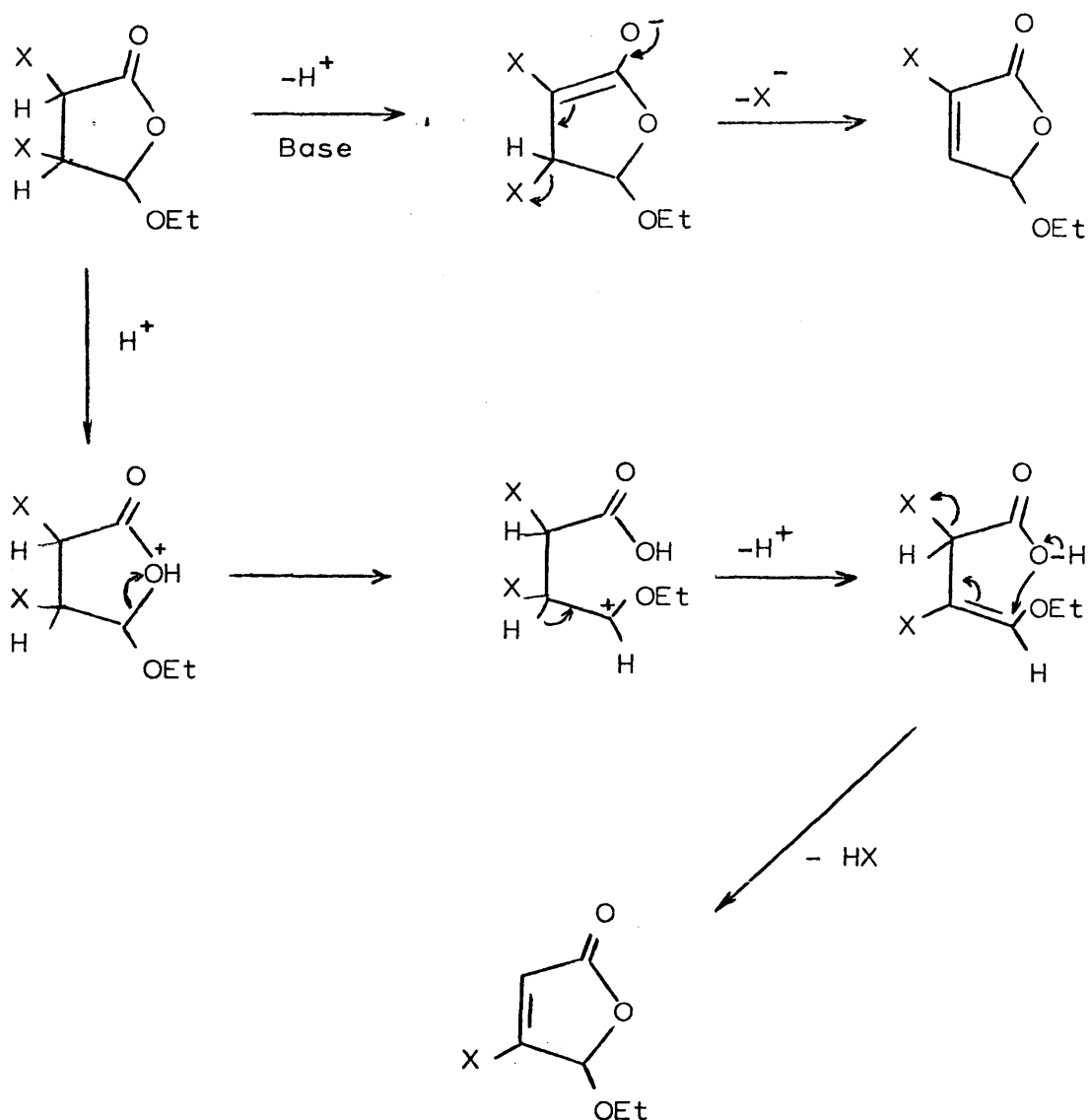
SINTESIS DE DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS

I. SINTESIS DE DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS

A partir del pseudoester etílico del ácido cis 3-formil-acrílico, preparado de acuerdo con el método ya citado de Schenck (22)(23), J.M. Sañudo (43) llevó a cabo la obtención de sus derivados bromados en posición 2 ó 3.

La estructura cíclica de estos pseudoesteres fué propuesta de acuerdo con sus espectros IR y UV. Posteriormente C. Escobar (44) confirmó de forma inequívoca la estructura metoxilactónica y la posición del halógeno en dichos pseudoesteres (clorados y bromados), a partir de sus espectros de RMN y mediante la identificación de sus productos de ozonólisis.

Los resultados de J.M. Sañudo y C. Escobar (18) señalan que por halogenación del pseudoester etílico del ácido 3-formil-acrílico, operando en frío, se obtiene con facilidad un derivado dihalogenado, el cual no aislan ni caracterizan, pero que sometido a la eliminación de hidrócido, en distintas condiciones experimentales, conduce a los pseudoesteres monohalogenados. Como posibles mecanismos para estas reacciones, proponen los esquematizados a continuación



La formación del pseudoéster 2-halo-3-formilacrílico; resultante de la eliminación de hidrácido en presencia de una -base orgánica, es fácilmente explicable, ya que en el dihalo - pseudoéster es de esperar que el protón en α respecto al carbonilo sea atacado preferentemente. Por el contrario, durante la eliminación espontánea, el hidrácido actuará de catalizador atacacando el oxígeno del anillo furánico, con lo cual puede favore-

cerse la eliminación del protón en β , dando lugar al pseudoester halogenado en posición 3.

Del comportamiento de los derivados 3-formilacrílicos monohalogenados, en cuanto al esquema de trabajo que nos proponemos, no existen antecedentes; por el contrario, en la serie 3-formilacrílica y en la 2-metil-3-formilacrílica se han realizado trabajos comparables y a ellos haremos referencia en los distintos apartados.

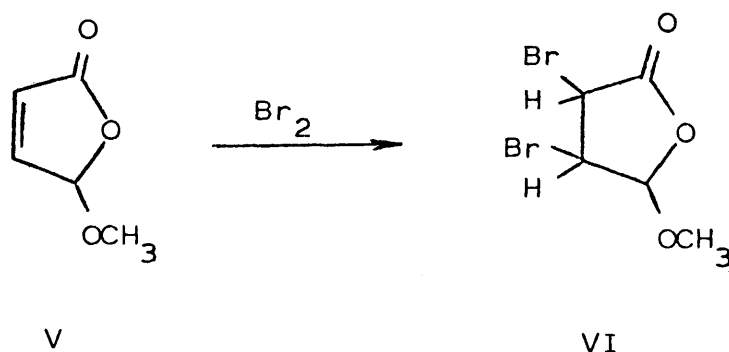
A. DERIVADOS BROMADOS

1. Derivados 2,3-dibromo - 3 - formilpropiónicos

La obtención del pseudotester dibromado VI se ha estudiado por nosotros empleando distintas condiciones experimentales.

En primer lugar se realizó la adición de bromo al pseudotester metílico del ácido cis-3-formilacrílico (V), en disolución de tetracloruro de carbono y sin irradiación, según el método - anteriormente descrito por F. Fariña, C. Escobar y J.M. Sañudo (18). Estos investigadores utilizan directamente la disolución del producto bruto de reacción. Sin embargo, nosotros hemos encontrado que por cristalización de metanol a baja temperatura - es posible aislar un sólido incoloro, de punto de fusión 48-50°C,

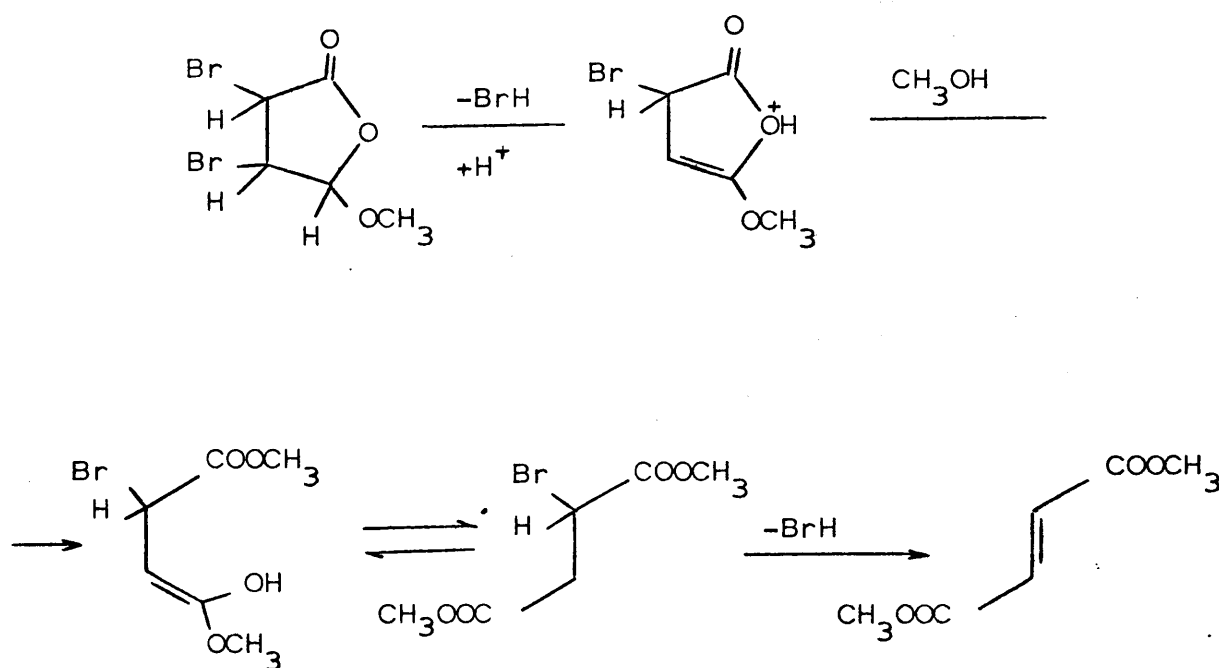
cuyo análisis y espectro IR están de acuerdo con la estructura VI. En efecto, en el IR carece de bandas en la región del doble enlace C=C, y presenta una doble banda a $1810 - 1790 \text{ cm}^{-1}$ característica de la vibración de tensión del C=O en una γ -lactona.



El espectro de RMN confirma de forma decisiva la estructura cíclica saturada, así como la posición de los dos átomos de bromo en los carbonos 2 y 3; ya que presenta cuatro tipos de protones, no siendo ninguno de carácter olefínico ni aldehídico. El protón de tipo semiacetálico, característico de los pseudoes-teres, aparece como un doblete a $4,44 \tau$, al protón en α con respecto al grupo carbonilo se le asigna el doblete a $5,09 \tau$, el protón del carbono 3 aparece como un doblete de dobletes a $5,55 \tau$, y finalmente los protones del metoxilo dan un singulete a $6,37 \tau$.

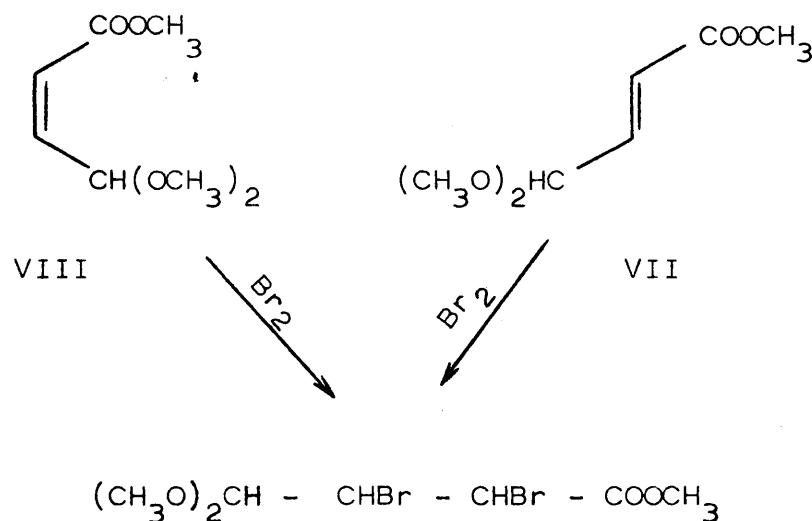
Hay que señalar, sin embargo, que hasta el momento y con los datos existentes no ha sido posible determinar la estereoquímica del producto.

Cuando la adición de bromo al pseudoester V, disuelto en tetracloruro de carbono, se realiza bajo la irradiación de una lámpara Osram HQ - 125, la adición es mucho más rápida, pero al intentar la cristalización de metanol a baja temperatura no se consigue aislar el dibromopseudoester VI, y por el contrario aparece fumarato de metilo. Sin embargo, si la mezcla de reacción se somete a la eliminación de hidrácido, bien térmicamente o provocada por una base, se pueden obtener los pseudoesteres monobromados I y II, siendo en este caso muy bajo el rendimiento en pseudoester bromado en posición 2. La formación del fumarato de metilo puede explicarse según el siguiente esquema:



Si la bromación se realiza en disolución bencénica, la adición es muy rápida, y el producto que se aísla por el método empleado en los casos anteriores, tiene el mismo punto de fusión y espectros IR y RMN que el obtenido en la reacción en tetracloruro de carbono sin irradiación. Sin embargo, sometida la disolución bencénica a la eliminación de hidrógeno provocada por piridina, el rendimiento en pseudoéster 2-bromo-3-formilacrílico (I) aumenta notablemente. Este resultado podría atribuirse a que, al operar en disolución bencénica, se facilita mucho la separación del hidrobromuro de piridina cuya presencia en la fase de destilación puede disminuir el rendimiento en producto puro. Tampoco puede descartarse que el pseudoéster formado en ambos disolventes tenga distinta estereoquímica, aunque no ha podido ser demostrado en esta Memoria.

La obtención del acetal dibromado IX se ha llevado a cabo por bromación en tetracloruro de carbono, tanto del 4,4-dimetoxi crotonato de metilo (VII) como del correspondiente isómero cis (VIII). La bromación de ambos isómeros también se ha llevado a cabo iluminando el matraz de reacción con una lámpara Osram HQ-125. En cualquiera de los casos, por eliminación del disolvente, seguida de cristalización de metanol a baja temperatura, se logra aislar un sólido de punto de fusión 42-43°C, cuyo análisis y espectro IR, que presenta una banda de C=O a 1740 cm^{-1} y carece de bandas en la región del doble enlace C=C, están de acuerdo



IX

con la estructura IX. El espectro de RMN confirma dicha estructura, puesto que no presenta ningún protón olefínico, apareciendo los tres protones metínicos como un multiplete centrado a δ 5,54 τ ; además presenta tres tipos de señales correspondientes a $-\text{OCH}_3$, a 6,20 τ correspondiente al metoxilo del grupo ester y a 6,49 y 6,54 τ los pertenecientes al acetal.

Admitiendo que la bromación por un mecanismo polar sea una reacción estereoespecífica de adición trans, deberíamos de obtener un producto IX con distinta configuración según que se hubiera partido del isómero cis o del trans (45). Sin embargo, A. Kingsbury (46) en la adición de bromo, utilizando como disolvente tetracloruro de carbono, tanto a partir del cis como del

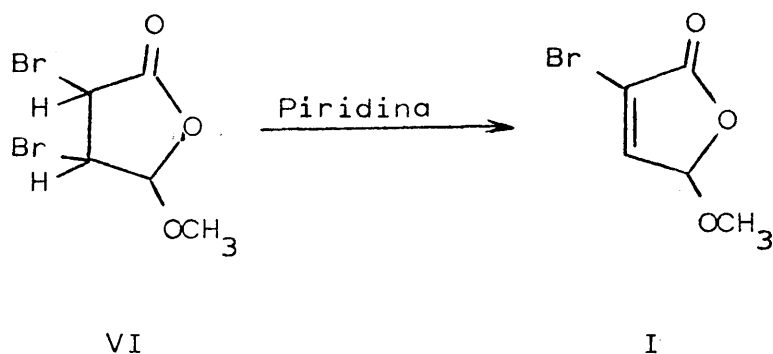
trans 1,3-difenil-1-buteno obtiene cuatro estereoisómeros, pero en distintas proporciones. En nuestro caso no podemos decidir - sobre los estereoisómeros obtenidos, puesto que tanto en la adición al isómero cis como al trans, el producto sólido aislado - presenta el mismo espectro de RMN, y la misma reactividad en las transformaciones a las que se les sometió posteriormente.

Según se indicó anteriormente en la figura I (pág. 3) la - síntesis de los acetales VII y VIII se realiza con buen rendimiento por apertura del pseudoester formilacrílico (V) con metanol y catálisis ácida (17) (20).

2. Derivados 2-bromo-cis-3-formilacrílicos*

Por eliminación de HBr, provocada por una base, en el pseudoester metílico dibromado VI, se obtiene el pseudoester I; la - eliminación transcurre de forma análoga a la descrita para el correspondiente pseudoester etílico (18). El producto obtenido es un líquido, cuyo análisis coincide con el calculado para un ester metílico del ácido bromoformilacrílico. Su estructura cíclica se deduce de su espectro IR que presenta una banda de C=O lactónico

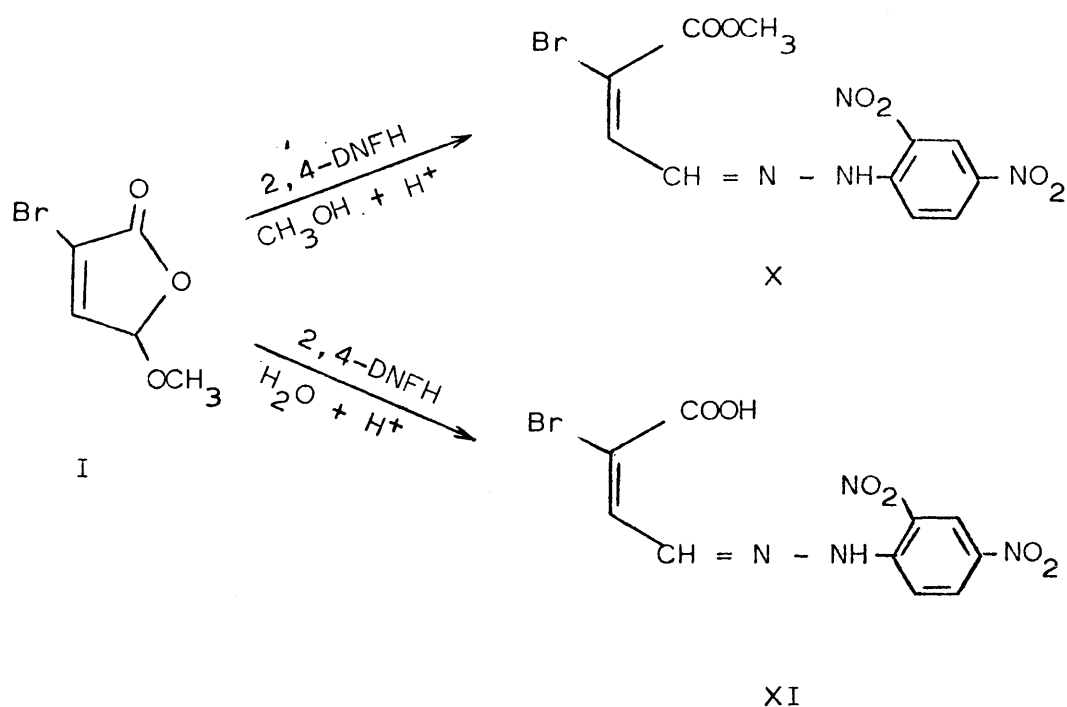
* La estereoquímica cis o trans se refiere siempre en esta memoria a los grupos CHO y COOH ó a las respectivas funciones derivadas de ellos.



a 1780 cm^{-1} y una banda aguda a 1615 cm^{-1} para el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ conjugado con el $\text{C}=\text{O}$. El espectro de RMN descarta de forma definitiva la estructura de ester normal, y confirma la posición del halógeno.

Por otra parte se estudió la formación de derivados carbonílicos a partir del pseudoester I. Este, por reacción en caliente con solución metanólica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina, da lugar a una 2,4-dinitrofenilhidrazona de punto de fusión $176\text{--}177^\circ\text{C}$, cuyo análisis y espectros IR y RMN están de acuerdo con la estructura X. El protón olefínico en C_3 aparece como doblete a $2,66\tau$, y el protón $\text{CH}=\text{N}$ en C_4 a $1,03\tau$. Estos valores sirven para confirmar su estereoquímica, ya que se rebajan y elevan respectivamente en el isómero trans, que describiremos más adelante.

C. Escobar (44) obtuvo la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 2-bromo-3-formilacrilato de etilo en una reacción análoga a la anterior, en medio etanólico, admitiendo la configuración cis, sin comprobar que no había habido isomerización a la forma



trans en el medio fuertemente ácido de reacción, en el cual se han descrito isomerizaciones parciales (19).

Sin embargo, cuando se hace reaccionar en caliente el pseudoester I con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/agua/ácido sulfúrico, la hidrazona XI que se obtiene coincide con la obtenida por nosotros para el ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico, y con la descrita por C. Escobar a partir de pseudoester etílico previa ebullición con agua y tratamiento posterior con el reactivo en etanol.

Ambos derivados del ácido y ester 2-bromo-cis-3-formilacrílico presentan grandes diferencias en cromatografía de capa fina sobre gel de sílice. La 2,4-dinitrofenilhidrazona XI no se desplaza por eluyentes poco polares, en los que en cambio se

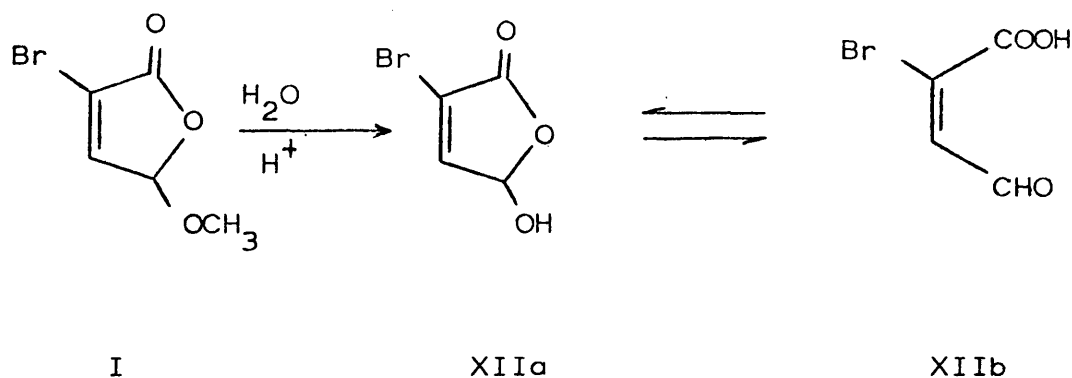
desarrolla la mancha de la 2,4-dinitrofenilhidrazona X correspondiente al ester.

La formación del derivado XI correspondiente al ácido - 2-bromo-cis-3-formilacrílico confirma la estructura cíclica de pseudoester del producto obtenido en la pérdida de hidrócido.

La facilidad de hidrólisis de los pseudoesteres a los - correspondientes ácidos ha sido puesta de manifiesto en distintos trabajos (47) (24) (16) (18) (19) (48). Cuando existe posibilidad de isomería cis-trans, la obtención de uno u otro de los ácidos isómeros depende de las condiciones de la reacción, siendo el isómero cis, que puede encontrarse en su forma abierta o cíclica, el que se obtiene fundamentalmente en condiciones suaves. Sin embargo, si la hidrólisis requiere tiempos de calefacción prolongados y/o mayor concentración de ácido, puede tener lugar en mayor o menor grado la isomerización al compuesto - trans. Los ácidos obtenidos por hidrólisis de los pseudoesteres, según las referencias antes citadas, se encuentran en su forma hidroxilactónica, y en algunos casos aparecen impurificados por el isómero trans.

Hemos efectuado la hidrólisis del pseudoester I por ebullición con ácido clorhídrico 0,001 N durante 30 minutos, siguiendo un procedimiento análogo al descrito por Seltzer (16) para el ácido 3-acetilacrílico. La hidrólisis en estas condiciones da lugar al ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XII) de punto -

de fusión 80-82°C, que según se deduce de sus espectros IR y RMN, se encuentra fundamentalmente en su forma hidroxilactónica XIIa.



En efecto, la vibración de tensión del C=O aparece a 1785 cm⁻¹, lo cual es característico de una γ -lactona no saturada. Por otra parte, el espectro de RMN no presenta ningún protón aldehídico y es referible al del pseudoester correspondiente. En las condiciones en que hemos efectuado la hidrólisis no hemos encontrado isomerización a la forma trans.

La reacción del ácido XII con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/agua/ácido sulfúrico conduce al mismo derivado XI, obtenido anteriormente en la reacción del pseudoester I con el mismo reactivo; esto nos indica que en este medio acuoso, fuertemente ácido, tiene lugar la hidrólisis del pseudoester al ácido cis correspondiente.

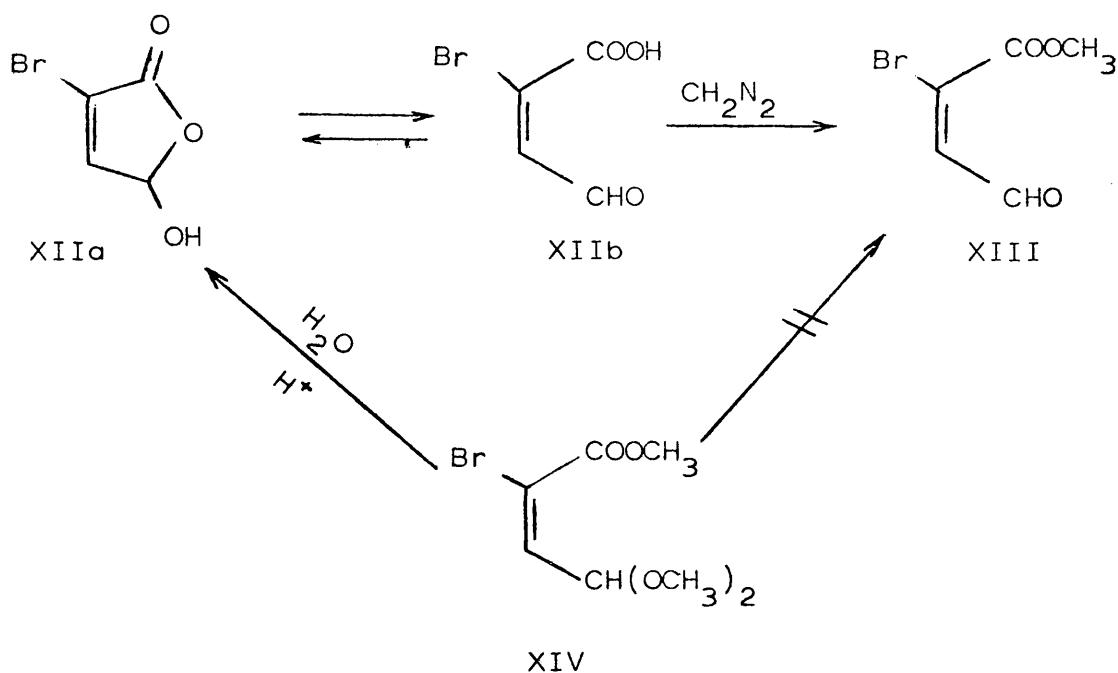
La obtención del ester normal XIII se ha llevado a cabo por metilación del ácido XII con diazometano, debido a que el

empleo de este reactivo no altera la estereoquímica y tiene la ventaja de que esterifica solo los grupos ácido, actuando por tanto solamente sobre la forma abierta XIIb y no sobre la cíclica (49). Esto nos permite obtener los esteres normales, puesto que durante la metilación, al ir disminuyendo la concentración de la forma abierta del ácido, el equilibrio tautómero se desplaza hacia ella.

Debido a que en las condiciones suaves en que actúa el diazometano no se produce isomerización cis-trans, la metilación con este reactivo es una comprobación química de la estructura del ácido, en lo que a su estereoquímica se refiere.

Sin embargo, la metilación del ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XII) se tiene que realizar con un defecto de diazometano, pues cuando se lleva a cabo con la cantidad equivalente, no se consigue aislar el ester, teniendo lugar una lenta descomposición del producto de reacción a temperatura ambiente.

Esto es debido probablemente a que, tanto el ácido como el ester metílico formado, pueden dar lugar a reacciones de ciclo - adición 1,3-dipolar con el diazometano presente. Por este motivo, la metilación se realiza empleando el 50% de la cantidad teórica de diazometano, y eliminado el ácido en exceso, por lavado con bicarbonato. Dada la inestabilidad del producto, no hemos intentado su purificación; como derivado se preparó la 2,4-dinitro fenilhidrazona que coincide con la obtenida a partir del pseudo-



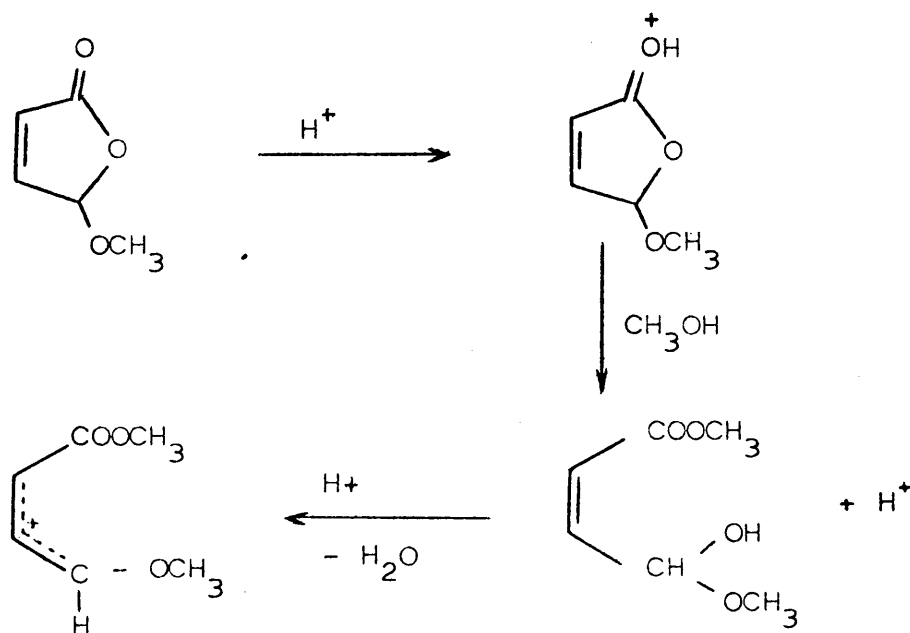
éster I a la que se le asignó la estructura X.

La estructura de éster normal XIII se determina por su espectro IR, que presenta dos bandas de $\text{C}=\text{O}$ a 1730 y 1680 cm^{-1} y la banda de doble enlace $\text{C}=\text{C}$ que aparece a 1600 cm^{-1} . El espectro de RMN confirma la estructura abierta y demuestra la estereoquímica cis así como la posición del halógeno.

También hemos intentado la obtención del éster XIII por hidrólisis de su acetal XIV, con ácido clorhídrico $0,1\text{ N}$ a temperatura ambiente. Sin embargo, en estas condiciones no solo tiene lugar la hidrólisis del grupo acetal, sino también la del grupo éster, obteniéndose como producto final el ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XIIa). Este resultado se puede interpretar, admitiendo que una vez que ha tenido lugar la hidrólisis del grupo acetal, el éster cis o el semiacetal intermedio, se ciclan dando el pseudoéster, el cual se hidroliza ya con facilidad.

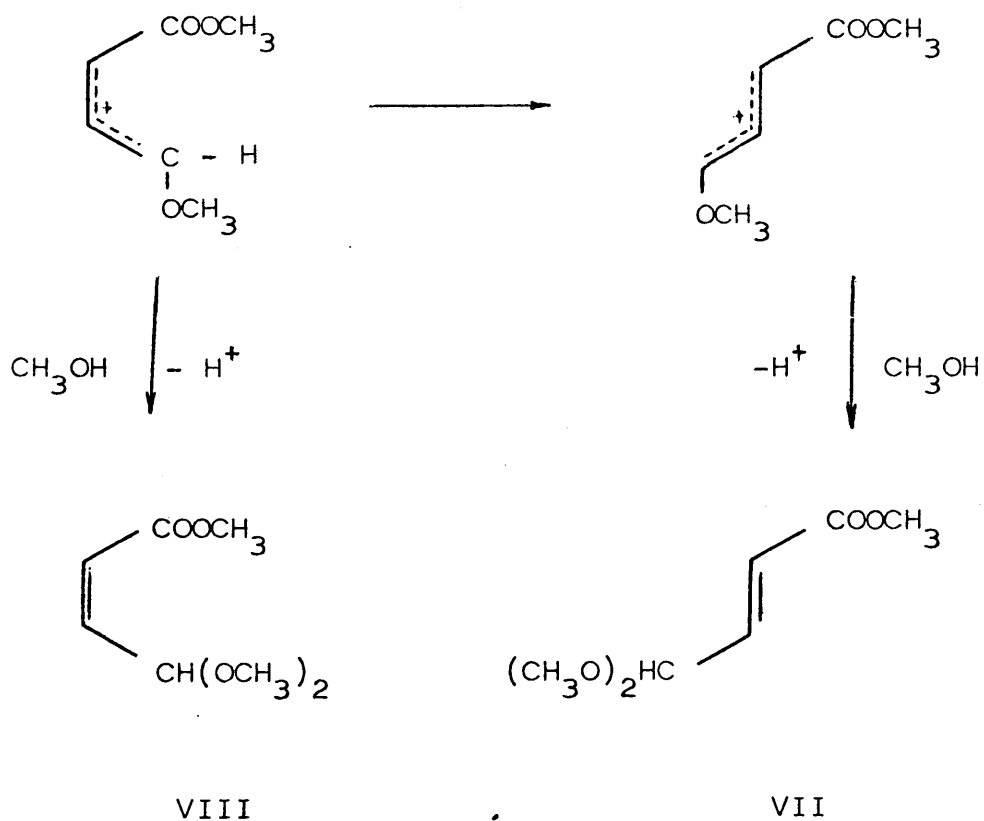
De acuerdo con resultados anteriores en otros derivados 3-formilacrílicos (20), era de esperar que la acetalización - del ester aldehído XIII, en condiciones suaves, sirviera para obtener el ester acetal XIV, conservando la configuración cis del compuesto de partida.

Sin embargo, ante la dificultad de la obtención del 2-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo (XIII), nos propusimos es tudiar la apertura de los pseudoesteres formilacrílicos en pre- sencia de metanol y un catalizador ácido. Existían antecedentes de la aplicación de esta reacción a la preparación de esteres- acetales (50) (17). Así, Fariña y col. llevaron a cabo la reac- ción del pseudoester 3-formilacrílico con etanol a reflujo, en presencia de un catalizador ácido, obteniendo el acetal trans 3-formilacrílico. De acuerdo con estos trabajos, el pseudoes- ter reacciona con el alcohol, por efecto del catalizador, con apertura del anillo lactónico y formación de un semiacetal, el



cual continúa reaccionando en presencia del catalizador ácido formando un catión de tipo alílico.

La formación del acetal VII se interpreta por ataque nucleófilo del alcohol al catión alílico. Ahora bien, durante el proceso ha tenido que producirse la isomerización del catión alílico cis a trans, probablemente al operar a reflujo. Esto se confirmó además porque cuando se opera en frío, se llega al



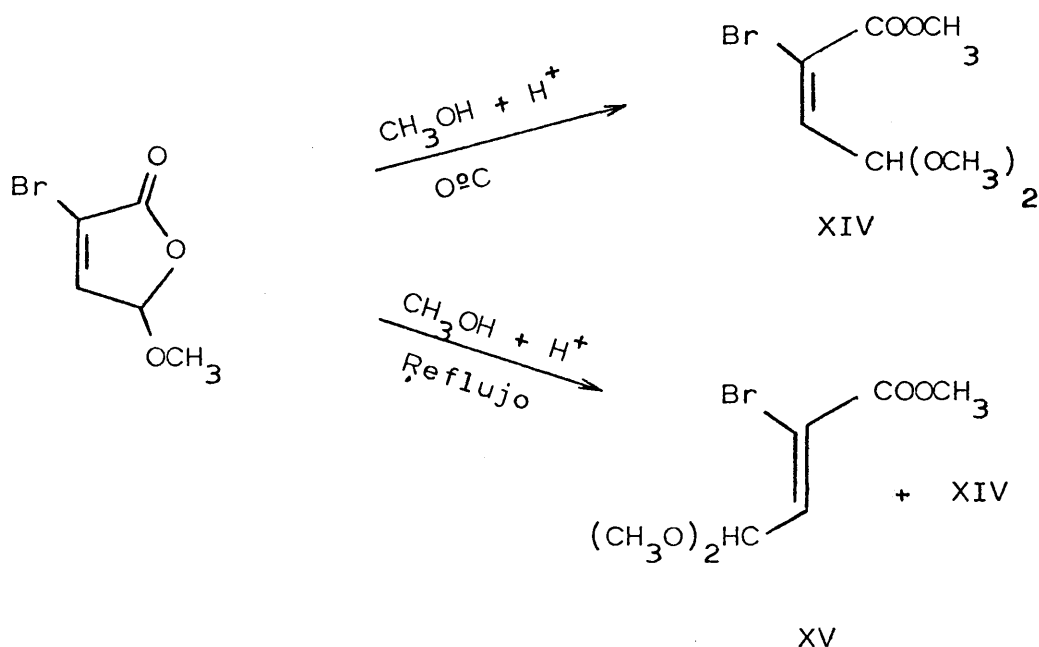
acetal ester cis VIII, lo que indica que en estas condiciones se conserva la configuración del catión alílico intermedio.

Ello se explica admitiendo que el enlace $\text{C}_2 - \text{C}_3$ tiene un

considerable caracter parcial de doble enlace, existiendo una apreciable barrera de energía, que impide la isomerización - cis - trans (51).

En primer lugar estudiamos la apertura del pseudoéster metílico del ácido 2-bromo-3-formilacrílico (I) por reacción - con metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador.

Cuando la reacción se lleva a cabo operando a reflujo durante varias horas, se obtiene una mezcla de los acetales cis XIV y trans XV, cuyas estructuras se demostraron por RMN. Es de destacar que la prolongación del tiempo de calefacción no - afecta de forma sensible a la proporción de los isómeros cis-trans.



Tratando de evitar lo más posible la isomerización al catión alílico trans, efectuamos la reacción con metanol y el mismo catalizador ácido a 0°C, durante varios días, obteniendo de este modo como producto único el acetal cis XIV.

La estructura del producto XIV se demuestra por su análisis y espectro IR, que presenta una única banda de C=O a 1725 cm^{-1} y la vibración de tensión del doble enlace C=C a 1625 cm^{-1} . La RMN es el mejor método para la determinación de su estructura, así como para diferenciarlo del isómero trans XV.

El distinto tiempo de retención de los compuestos XIV y XV en cromatografía gas-líquido, permite también su identificación y la determinación cuantitativa de los dos isómeros.

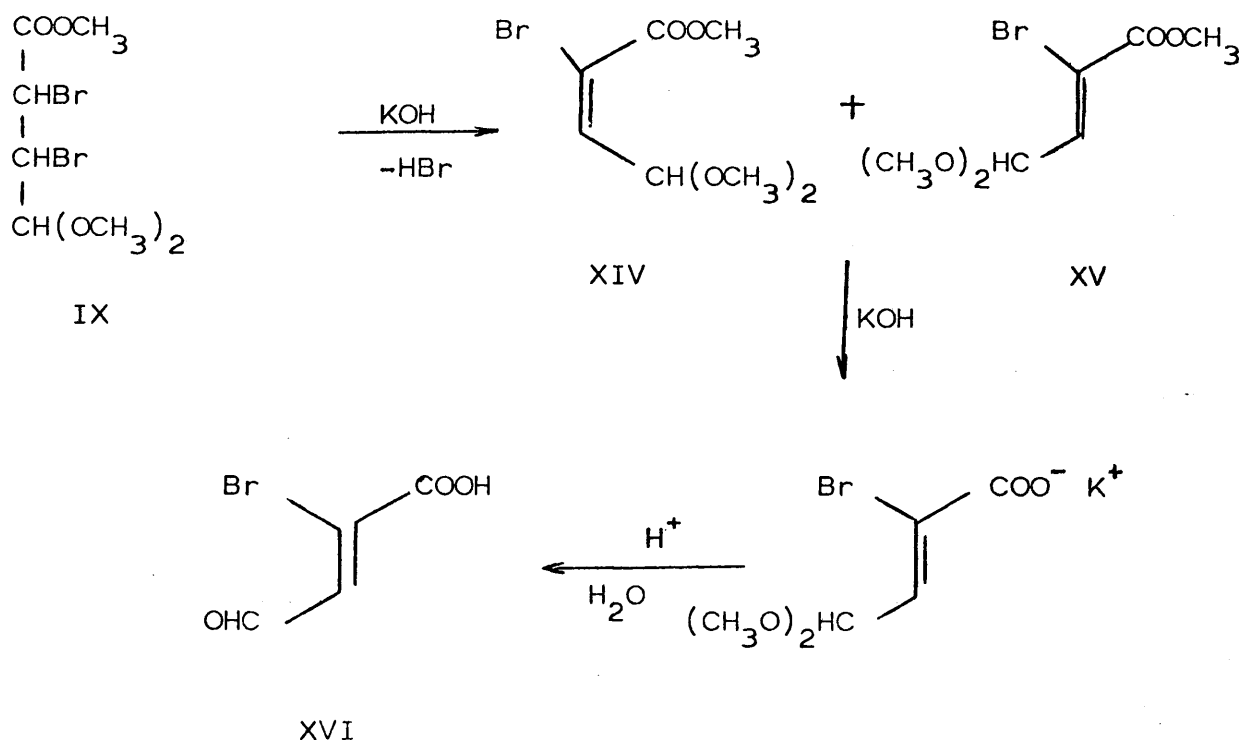
3. Derivados 2-bromo-trans-3-formilacrílicos

De los ensayos anteriores se deduce la imposibilidad de obtener con buen rendimiento el acetal-éster trans bromado en posición 2 (XV), por apertura directa del pseudoéster I con metanol, en presencia de ácido. Por otra parte tampoco fué posible obtener el correspondiente ácido-aldehído trans por isomerización de su isómero cis, obtenido en la hidrólisis del pseudoéster I. Por ello nos propusimos la obtención de la serie trans, bromada en posición 2, a partir del 2,3-dibromo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (IX) el cual por tratamiento con una base, dará lugar, de -

pendiendo de las condiciones experimentales, al ester-acetal o al ácido-acetal, siendo en ambos casos el isómero trans el que se formará en mayor proporción.

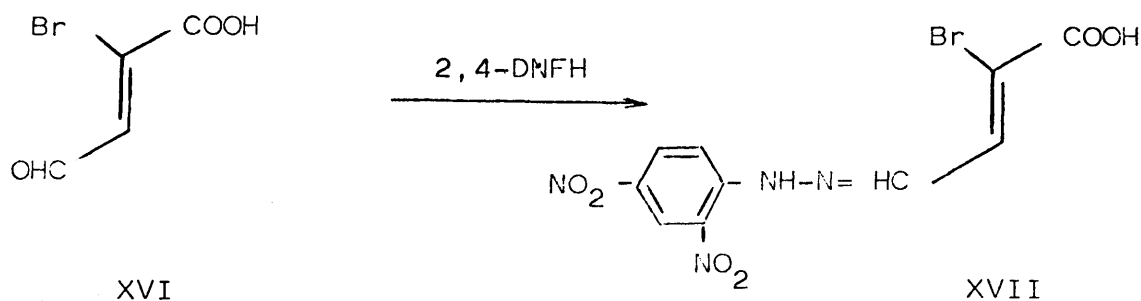
Al actuar una base sobre el ester-acetal dibromado IX - ataca al protón en α , produciéndose seguidamente la expulsión del bromo en posición β . La reacción, empleando una proporción equimolecular de base da lugar a una mezcla de cis y trans 2-bromo-4,4-dimetoxibutenos de metilo (XIV + XV) en una proporción 1:3.

Cuando se lleva a cabo la reacción, por adición de un exceso de KOH acuoso 1N, a una disolución metanólica del acetal dibromado IX, tiene lugar la saponificación del grupo ester.



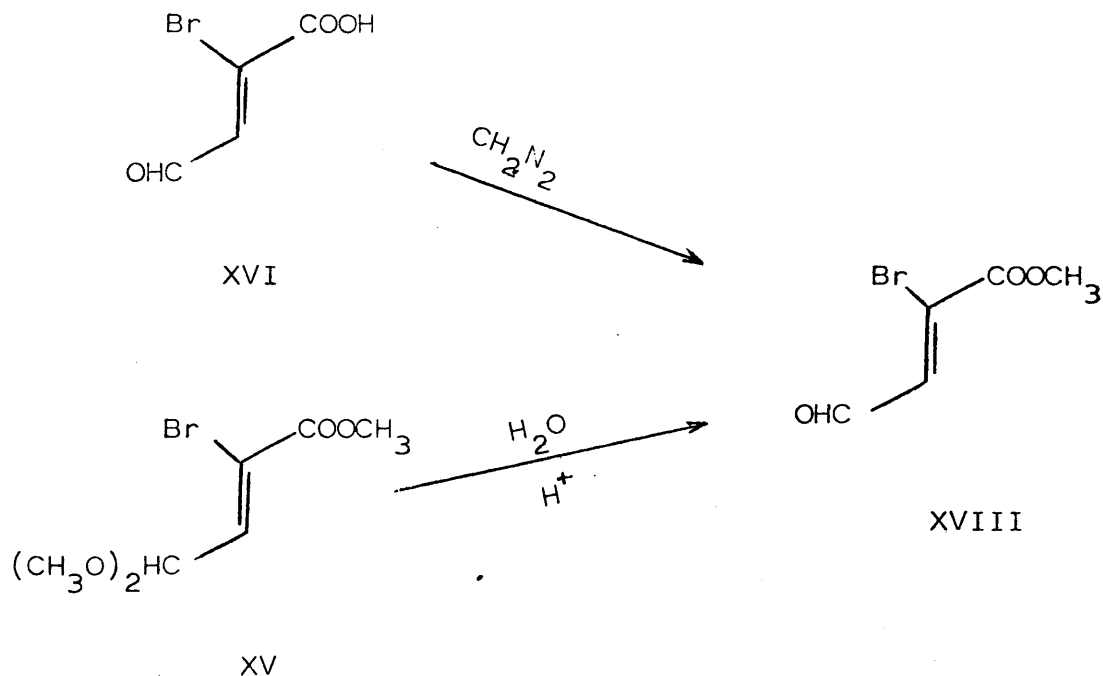
Probablemente, en estas condiciones básicas, tiene lugar a la vez una isomerización del derivado cis al trans (52), ya que al acidular la mezcla a pH 2 tiene lugar la hidrólisis del grupo acetal, obteniéndose el ácido trans XVI con un rendimiento del 85%. Su análisis coincide con el de un ácido bromoformilacrílico. El espectro IR es distinto al del ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XII) y está de acuerdo con la estructura XVI, puesto que presenta dos bandas a 1720 y 1685 cm^{-1} correspondientes a $\text{C}=\text{O}$ y una banda a 1600 cm^{-1} para el $\text{C}=\text{C}$. El espectro de RMN confirma la estructura propuesta.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida por reacción del ácido-aldehído con el reactivo en ácido acético/sulfúrico/agua también confirma la estructura XVI. El análisis del derivado coincide con el calculado para el compuesto XVII y su espectro de RMN confirma dicha estructura por el desplazamiento químico de los protones en C_4 y C_3 , a $1,24$ y $2,27\tau$, valores que aparecen rebajados y elevados respectivamente en el isómero cis.



La obtención del ester metílico del ácido 2-bromo-trans-3-formilacrílico (XVIII) la hemos llevado a cabo, bien por metilación con diazometano del ácido XVI, o por hidrólisis de su acetal dimetílico XV.

La síntesis a partir del ácido XVI parecía el método más adecuado, puesto que se obtiene con mejor rendimiento que el acetal-ester XV a partir del dibromoacetal IX. Sin embargo, la metilación con diazometano va siempre acompañada de cicloadición 1,3-dipolar y por ello hay que efectuarla en defecto de reactivo para evitar en lo posible esta reacción secundaria.

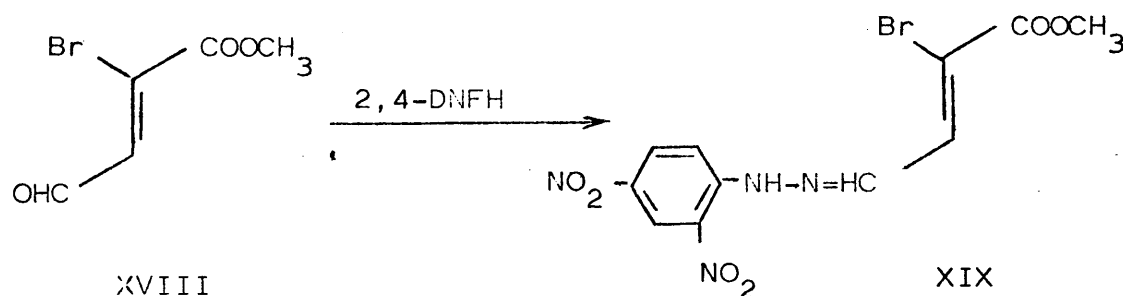


La hidrólisis del acetal XV se llevó a cabo por calefacción a 50-60°C con ácido clorhídrico 0,1N, en atmósfera de ni-

trógeno, durante 2 horas, obteniendo por destilación el producto, de punto de ebullición 104°C/17 mm., con un rendimiento del 85%. El espectro IR del producto obtenido presenta dos bandas - de vibración de tensión de C=O a 1740 y 1690 cm^{-1} , y en la región del doble enlace C=C presenta una banda a 1605 cm^{-1} confirmando la estructura XVIII, al igual que el espectro de RMN.

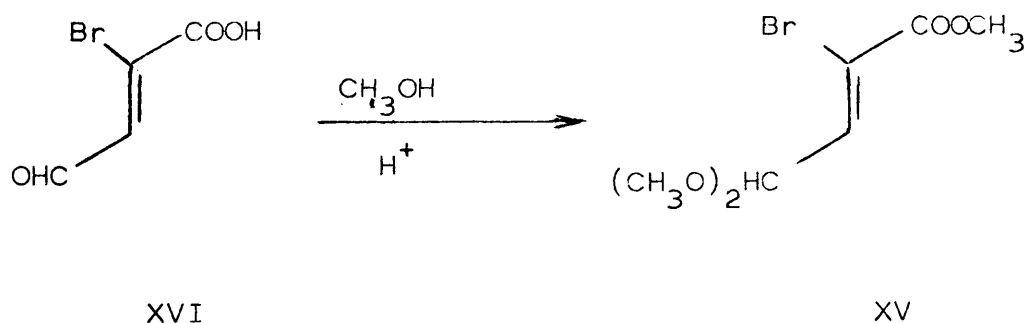
Este resultado indica claramente que en las condiciones suaves de hidrólisis del acetal XV, el grupo ester (normal) permanece inalterado. Por el contrario, en su isómero cis XIV, operando en condiciones aún más suaves (pág. 24), se produjo la hidrólisis al ácido-aldehído respectivo. Esto parece confirmar el que esta última hidrólisis transcurre a través de su pseudo ester, lo que al mismo tiempo, aporta un dato sobre la estereoquímica de ambos acetales.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de XVIII se forma por reacción del ester-aldehído con el reactivo en medio metanólico/ácido - sulfúrico. Su estructura se confirma por su análisis, y su espectro de RMN, que presenta las señales correspondientes a los protones en C_3 y C_4 a 2,28 y 1,26 τ ; la 2,4-dinitrofenilhidrazona XIX, así formada, es distinta de la X, obtenida a partir del ester cis en las mismas condiciones, lo cual es una nueva prueba de la estructura XVIII del ester-aldehído.



Como se ha señalado anteriormente, la síntesis del acetal trans bromado en posición 2 XV se realiza a partir del 2,3-di - bromo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (IX) por eliminación de hi drácido en presencia de base. Para la obtención directa del ace tal, debe emplearse una cantidad de potasa acuosa que sea solo ligeramente superior a la teórica para provocar la eliminación de hidrácido, evitando así que el medio de reacción sea lo sufi cientemente básico para provocar la saponificación del ester. - En estas condiciones se obtiene una mezcla de los acetales cis y trans, con lo que el rendimiento en el isómero trans alcanza solamente el 56%. Ambos isómeros pueden separarse por destila - ción fraccionada, aunque la pureza que se obtiene no es muy sa - tisfactoria.

Otro método que permite la obtención del acetal trans con un mayor grado de pureza, es la esterificación y acetalización del ácido 2-bromo-trans-3-formilacrílico (XVI), que puede reali zarse simultáneamente por ebullición con metanol en presencia de ácido.



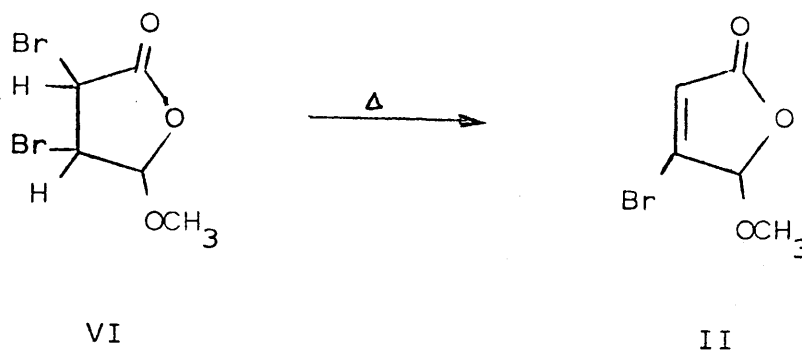
La estructura del producto XV obtenido por los dos procedimientos anteriores, se demuestra por su espectro IR, que presenta una banda de C=O a 1740 cm^{-1} y otra correspondiente al doble enlace C=C a 1630 cm^{-1} , así como por su espectro de RMN.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona que se obtiene por reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol/ácido sulfúrico es idéntica a la XIX, preparada directamente del ester-aldehído XVIII.

4. Derivados 3-bromo-cis-3-formilacrílicos

La eliminación de HBr espontánea o provocada térmicamente, en el pseudoester del ácido 2,3-dibromo-3-formilpropiónico (VI) conduce al pseudoester metílico del ácido 3-bromo-3-formilacrílico (II). La eliminación de hidrácido se logra fácilmente, ya que tiene lugar al destilar a presión normal el disolvente en el que se ha efectuado la bromación, o bien, cuando se intenta destilar a presión reducida el dibromopseudoester VI.

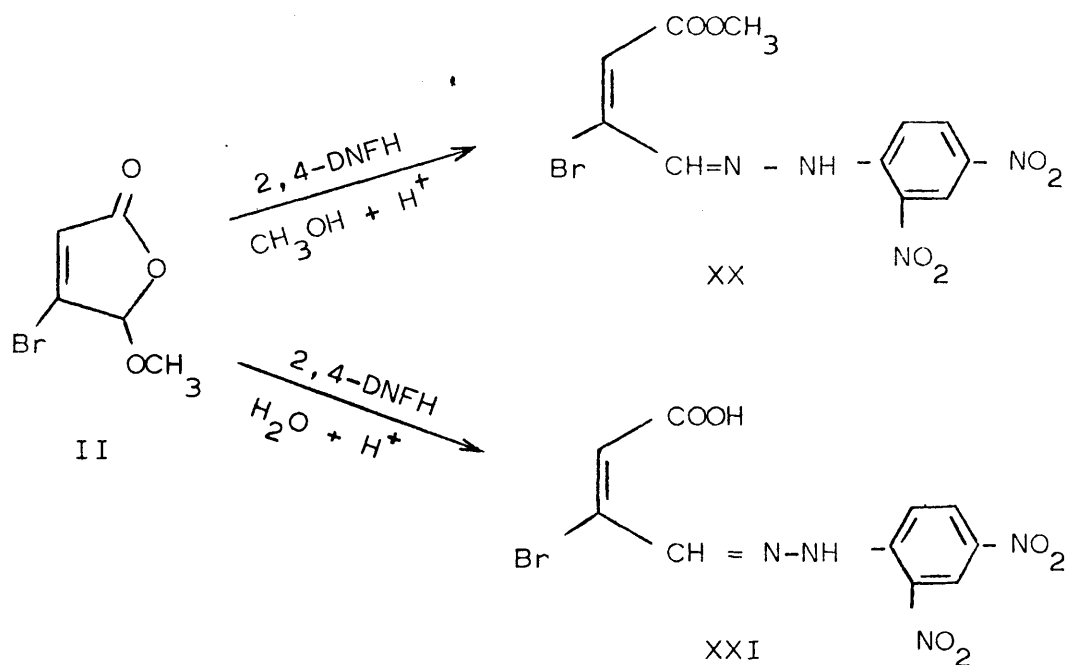
El pseudoester monobromado así obtenido, es un sólido de -



punto de fusión 72-74°C, cuyo análisis coincide con el calculado para un ester metílico del ácido bromoformilacrílico. Su estructura cíclica II se deduce de su espectro IR, que presenta una doble banda a 1795-1765 cm^{-1} que corresponde a un C=O - lactónico y una banda de doble enlace C=C a 1610 cm^{-1} . El espectro de RMN confirma la estructura cíclica así como la posición del halógeno.

Al igual que en el pseudoester bromado en posición 2, hemos llevado a cabo la obtención de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas correspondientes al ester XX y al ácido XXI, por reacción del pseudoester II con el reactivo metanólico ácido y el mismo reactivo en medio acuoso respectivamente.

Hay que señalar que en este caso la formación de las 2,4-dinitrofenilhidrazonas exige un período de calefacción mayor - que en el pseudoester sin halogenar o en el halogenado en posición 2. Esto es debido a la dificultad de hidrólisis del pseudoester bromado en posición 3, que se tratará más adelante.

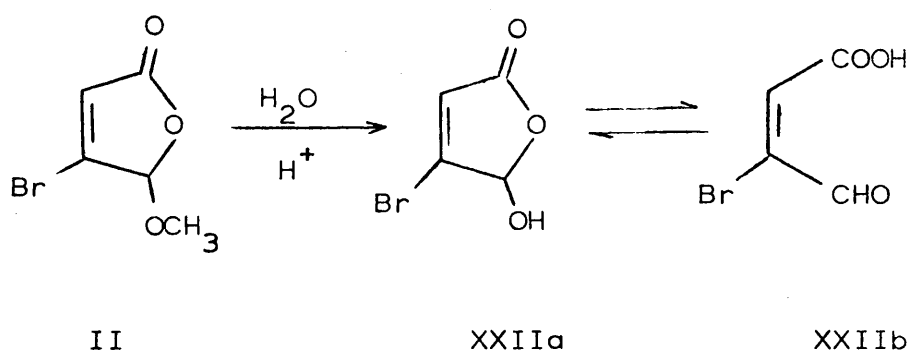


La estructura de la 2,4-dinitrofenilhidrazona XX queda determinada por su espectro de RMN, que presenta el protón olefínico a 3,14 y el protón $\text{CH}=\text{N}$ en C_4 a 0,72 τ , siendo el desplazamiento químico de este último protón el valor más significativo para asignar la esteroquímica.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona correspondiente al ácido XXI coincide con la descrita anteriormente por C. Escobar (44).

Los distintos ensayos de hidrólisis del pseudoéster 3-bromoformilacrílico (II), con objeto de preparar el ácido respectivo, han sido realizados por ebullición con ácidos minerales, - variando tanto la concentración del ácido como el tiempo de calefacción. Hemos encontrado como condiciones óptimas de dicha hidrólisis, la ebullición durante 90 minutos con ácido clorhídrico.

co 0,1N , pero aún en estas condiciones, que pueden considerarse enérgicas comparadas con las utilizadas en otros pseudoesteres (16)(19), parte del pseudoester se recupera inalterado. Si se fuerzan las condiciones, además del pseudoester y del ácido cis correspondiente, se obtiene ácido fumárico, pero en ningún caso se encuentra el ácido 3-bromo-trans-3-formilacrílico, ni siquiera como impureza.

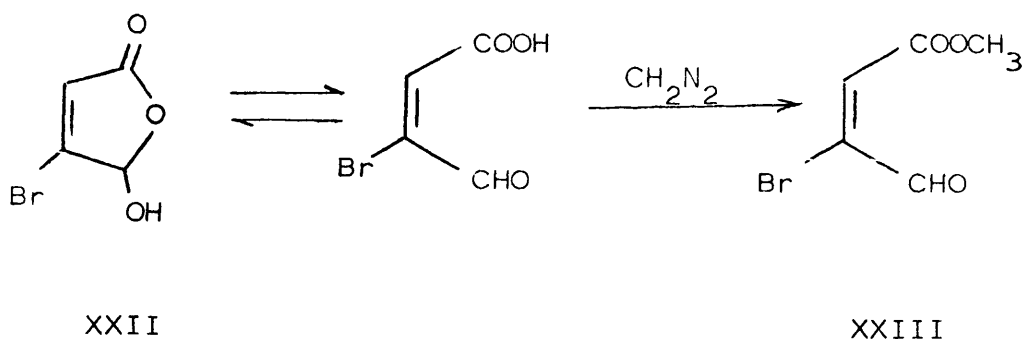


El ácido obtenido es un sólido de punto de fusión 75-77°C, que en disolución en cloroformo existe predominantemente en su forma cíclica XXIIa, según se deduce de su espectro IR, que presenta bandas a 1800 - 1770 cm^{-1} de C=O lactónico y a 1620 cm^{-1} para el doble enlace C=C. El espectro de RMN confirma dicha estructura.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida en frío, empleando el reactivo en medio acuoso, coincide con la descrita por C. Escobar (44) a partir del pseudoester etílico del ácido 3-bromoformilacrílico.

Para la preparación del ester cis bromado en posición 3 (XXIII) se han ensayado los dos procedimientos ya indicados - para la síntesis del 2-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo.

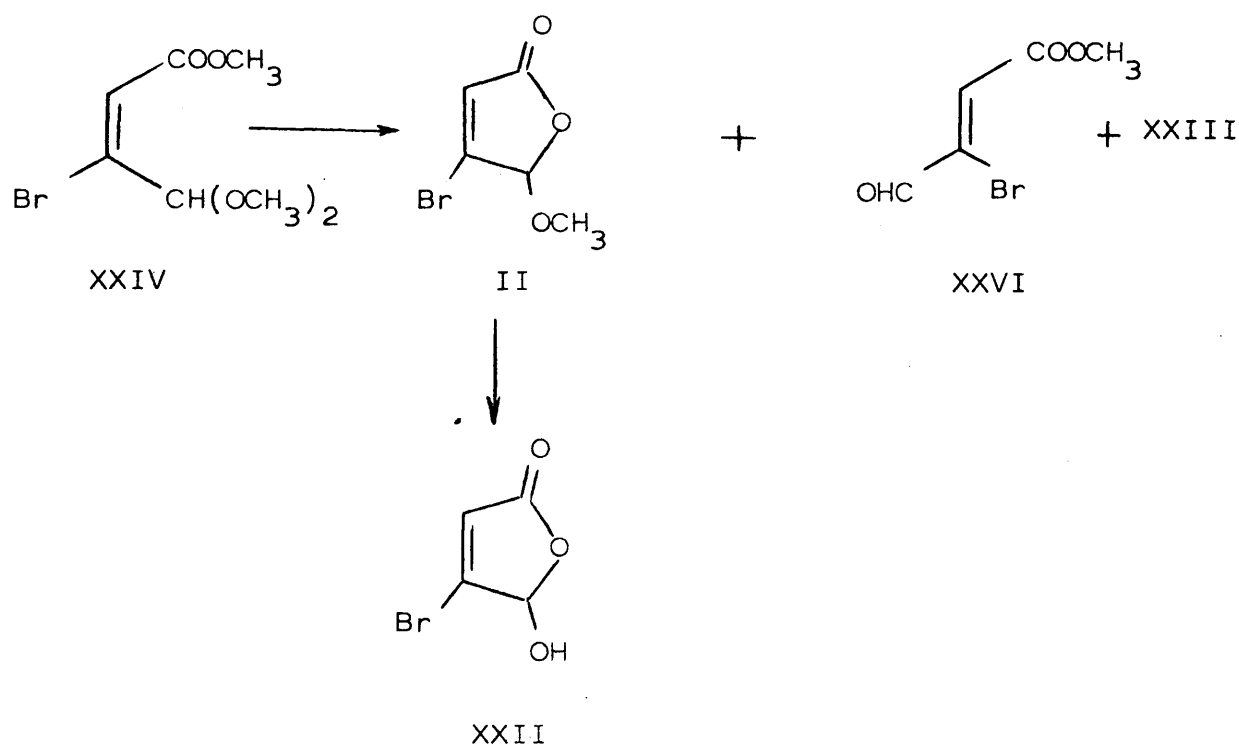
La metilación del ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico con di azometano conduce al ester normal cis, pero incluso utilizando la mitad de la cantidad teórica de diazometano, el producto bruto de la reacción se descompone espontáneamente a temperatura ambiente, sin que sea posible su purificación. La estructura - XXIII para el producto obtenido se deduce de su espectro IR que



presenta dos bandas de C=O a 1730 y 1695 cm^{-1} , y una banda de doble enlace C=C a 1600 cm^{-1} . El espectro de RMN demuestra esta estrutura y en especial confirma la estereoquímica, ya que presenta un protón aldehídico a campo más bajo que el correspondiente isómero trans; dada la inestabilidad del producto bruto de reacción, cuando se registra su espectro de RMN, transcurridos 25 minutos, se observa la disminución de las señales correspondientes al compuesto XXIII.

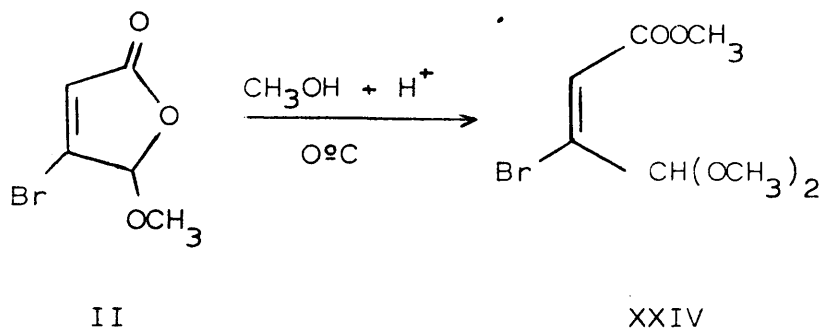
La 2,4-dinitrofenilhidrazona, formada inmediatamente después de la metilación, una vez purificada, coincide con la obtenida a partir del pseudoester en medio metanólico ácido (XX).

Los ensayos realizados para la obtención del ester XXIII por hidrólisis del grupo acetal del 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) con ácido clorhídrico 0,1N, a temperatura ambiente, indican que en estas condiciones el grupo acetal permanece prácticamente inalterado. Cuando la temperatura se mantiene durante 2-3 horas entre 50-60°C se obtiene una proporción considerable de ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico (XXII) junto con su pseudoester metílico (II), el ester trans XXVI, y el ester normal cis. Cuando la hidrólisis se efectúa entre 70-80°C la proporción de ácido que se obtiene es mayor.



Estos resultados ponen de manifiesto la escasa estabilidad de la forma aldehídica libre de los derivados cis-3-formilacrílicos bromados en posición 3, lo que explica la gran tendencia a pasar a sus formas cíclicas; pudiendose interpretar la formación del ácido XXII por hidrólisis del pseudoéster hacia el cual se encuentra desplazado el equilibrio en estas condiciones. Del mismo modo se explicaría la gran estabilidad del acetal XXIV, comparable a la de otros derivados análogos de aldehídos α -halogenados (53).

La obtención del acetal 3-bromado XXIV se llevó a cabo por un procedimiento semejante al empleado en su isómero 2-sustituído. La reacción del pseudoéster II con metanol catalizada por ácido, llevada a cabo a 0°C durante varios días, conduce al compuesto XXIV, al que se le asignó dicha estructura basándose en su análisis y en su espectro IR, que presenta una banda de C=O a 1720 cm^{-1} y otra a 1625 cm^{-1} atribuible al doble enlace C=C. El espectro de RMN confirma dicha estructura y en especial, la configuración cis.



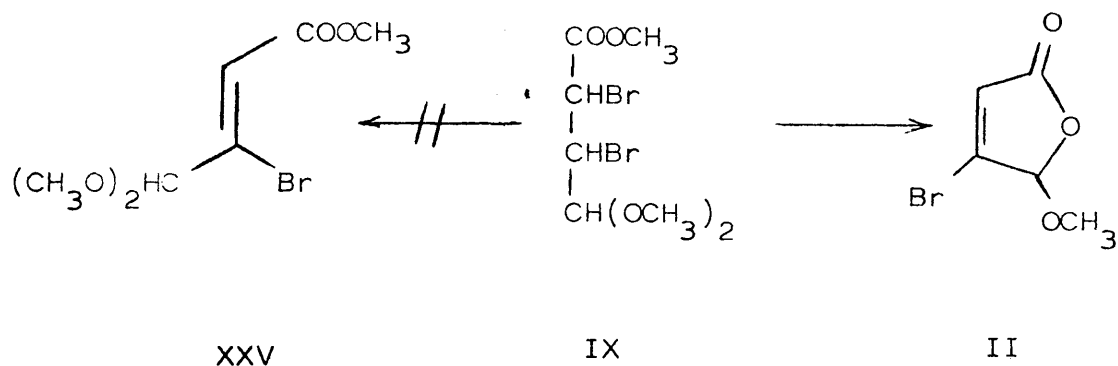
La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida por la acción del reactivo sobre el ester acetal XXIV, en medio metanólico ácido en caliente, coincide con la XX, preparada en las mismas condiciones a partir del pseudoester II. La formación de este derivado constituye otro dato a favor de la estructura cis XXIV.

5. Derivados 3-bromo-trans-3-formilacrílicos

La obtención del ácido 3-bromo-trans-3-formilacrílico no ha podido lograrse a pesar de los ensayos realizados. En primer lugar se intentó la isomerización en medio ácido del compuesto cis XXII; en estos ensayos se obtiene, con configuración trans, solo ácido fumárico. Por otra parte, la saponificación del ester-acetal XXV, conduce por eliminación previa de HBr al ácido acetilénico, según indicaremos más adelante (pág. 65).

En cuanto a la preparación del acetal XXV tampoco puede realizarse por eliminación de ácido bromhídrico, provocada térmicamente sobre el 2,3-dibromo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (IX). Esta eliminación conduce efectivamente a un derivado monobromado en posición β respecto del grupo ester, pero simultáneamente tiene lugar la ciclación dando el pseudoester II.

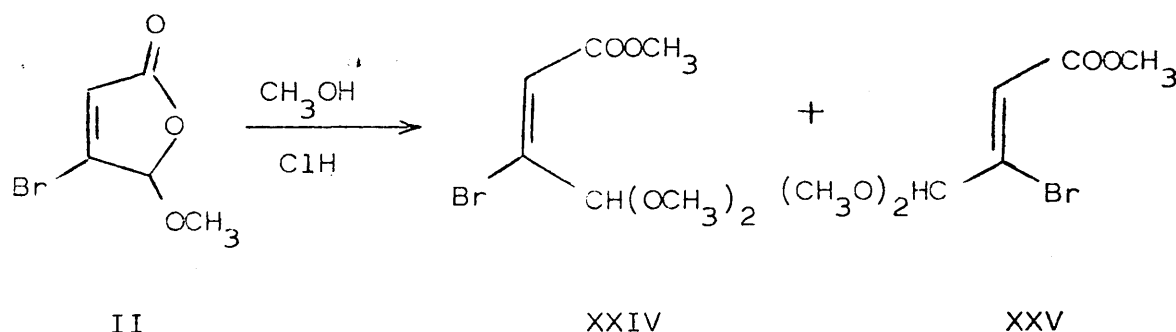
Tomando como base los resultados obtenidos en la apertura de los pseudoesteres del ácido 3-formilacrílico, con metanol y catalizador ácido a reflujo (17), se pensó que en la apertura -



del pseudoéster II podría también conseguirse la isomerización al compuesto trans, realizando la reacción a ebullición. Sin embargo, los ensayos llevados a cabo en caliente si bien conducen en parte a isómero trans, sigue siendo el isómero cis el que se encuentra en mayor proporción. Por otra parte, al aumentar el tiempo de calefacción aparecen productos secundarios que disminuyen el rendimiento y hacen más difícil el aislamiento del compuesto puro.

Finalmente realizamos la reacción del pseudoéster II con metanol, utilizando ácido clorhídrico concentrado como catalizador. La reacción se lleva a cabo bien a reflujo durante varias horas o a temperatura ambiente, en presencia de la luz solar, durante 2 - 3 semanas. En estas condiciones se consigue que el acetal XXV sea el componente mayoritario, a pesar de lo cual su purificación es difícil, y el rendimiento alcanza solamente el 38%.

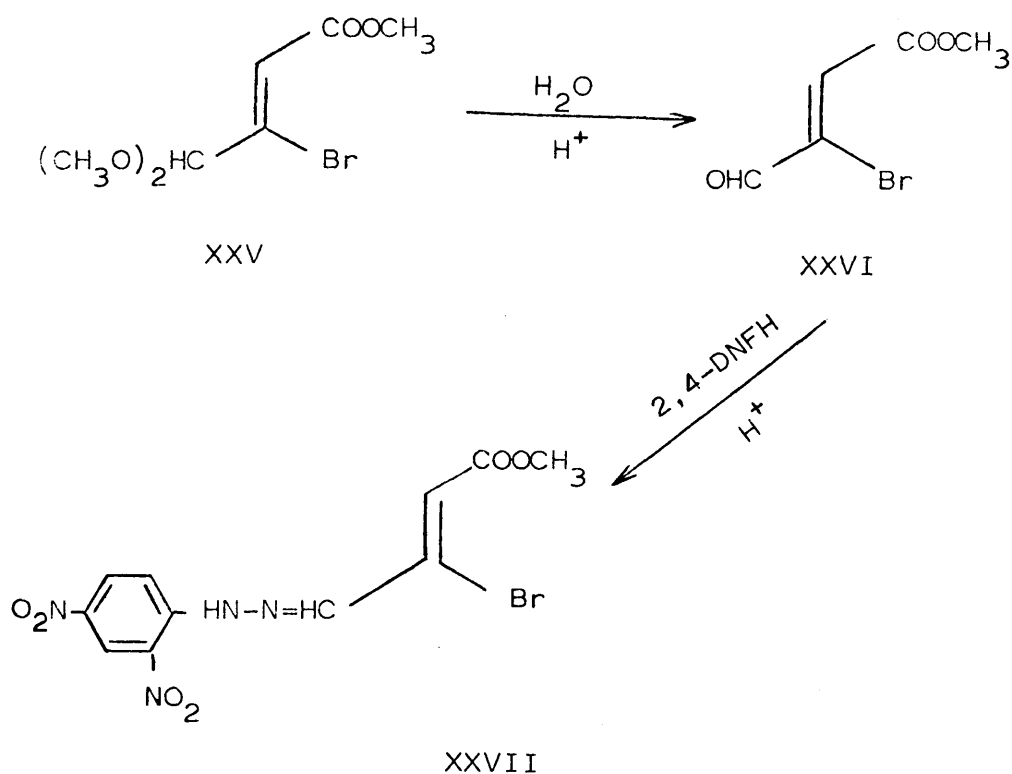
La estructura del producto XXV se ha comprobado por su espectro IR, que presenta una banda de C=O a 1735 cm^{-1} y otra para el doble enlace C=C a 1645 cm^{-1} y en especial, por su espectro de RMN.



La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida por reacción en medio metanólico ácido, en caliente, coincide con la obtenida directamente a partir del 3-bromo-trans-3-formilacrilato de metilo.

El único procedimiento que hemos logrado para la obtención del ester metílico del ácido 3-bromo-trans-3-formilacrílico - (XXVI) es la hidrólisis del grupo acetal en el producto XXV, que, aunque es difícil, ha sido llevada a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas en el isómero cis. Sin embargo, la hidrólisis en el isómero trans conduce con un rendimiento aceptable - desde un punto de vista preparativo al ester aldehído XXVI.

La estructura de este compuesto se determina por su espectro IR, que presenta dos bandas de $\text{C}=\text{O}$ a 1725 cm^{-1} y 1705 cm^{-1} y una a 1615 cm^{-1} para el doble enlace $\text{C}=\text{C}$. El espectro de RMN confirma la estructura de forma definitiva.



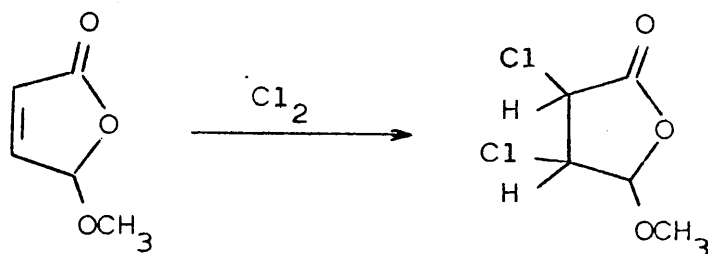
Por otra parte, el ester-aldehído XXVI forma una 2,4-dinitrofenilhidrazona XXVII, cuyo análisis está de acuerdo con el derivado de un ester metílico de un ácido bromoformilacrílico. Este derivado sirve para confirmar la estructura XXVI, ya que su espectro de RMN presenta dos singuletes a 2,86 y 1,47 τ para los hidrógenos en C_2 y C_4 respectivamente, valores que están de acuerdo con la posición del halógeno y la configuración trans.

B. DERIVADOS CLORADOS

Para el estudio de los derivados clorados se ha seguido - una línea paralela a la empleada en el caso de los bromados, - siendo válidos para los primeros, tanto los antecedentes, como - las generalidades expuestas en el apartado anterior.

1. Derivados 2,3-dicloro-3-formilpropiónicos

C. Escobar (44) ensayó distintas condiciones experimentales para la cloración del pseudoester etílico del ácido 3-formilacrílico, deduciendo de ellos, que las condiciones más favorables para lograr la simple adición al doble enlace, con formación del - dicloropseudoester, supone la cloración a 0°C, sin disolvente y en presencia de luz. A la vista de las complicaciones que aparecen en la adición de bromo al pseudoester metílico V con irradiación, decidimos efectuar la cloración sin disolvente, a baja temperatura y sin irradiación exterior, interrumpiendo la cloración cuando se ha adicionado el cloro teóricamente necesario, lo cual se controla por pesadas sucesivas.



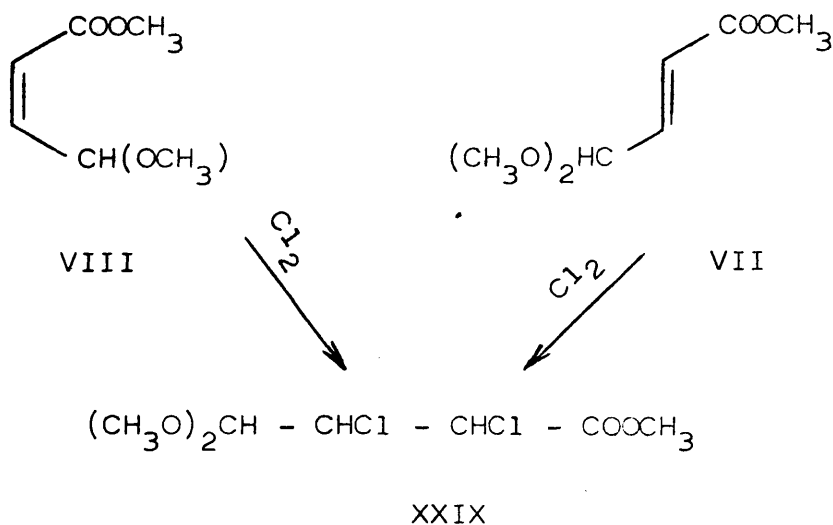
V

XXVIII

Aunque el derivado diclorado XXVIII parece tener más estabilidad que el correspondiente dibromado, no ha sido posible obtenerlo en estado puro. El producto se puede destilar, y el destilado da un análisis que está de acuerdo con el esperado para el producto diclorado XXVIII. Asimismo, su espectro IR presenta banda de C=O lactónico a $1810-1770\text{ cm}^{-1}$ y carece de bandas en la región del doble enlace C=C. Sin embargo, el espectro de RMN, muestra, sin lugar a duda, que el producto de cloración es una mezcla de varios compuestos, probablemente estereoisómeros, ya que los protones metínicos aparecen en forma de multipletes complejos y, existen varias señales de metoxilo.

A pesar de que no es posible la purificación del dicloro - pseudoester XXVIII, el producto bruto de reacción puede emplearse directamente para la obtención de los pseudoesteres formilacrílicos clorados en posición 2 ó 3.

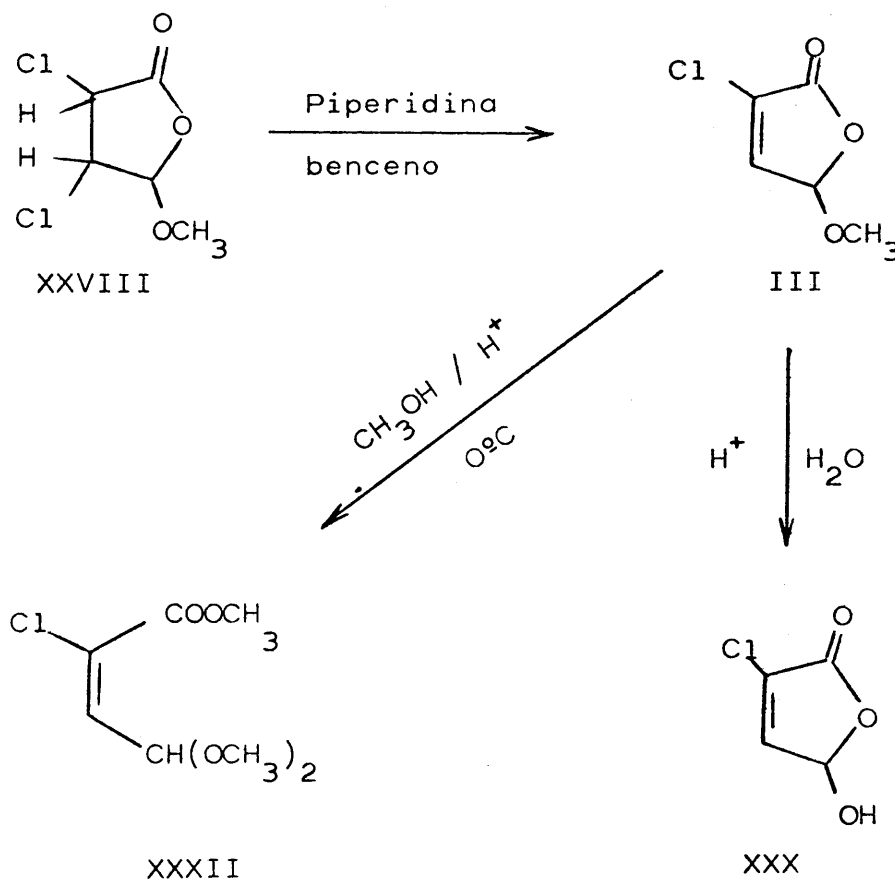
El acetal 2,3-dicloro-3-formilpropiónico XXIX se obtiene -

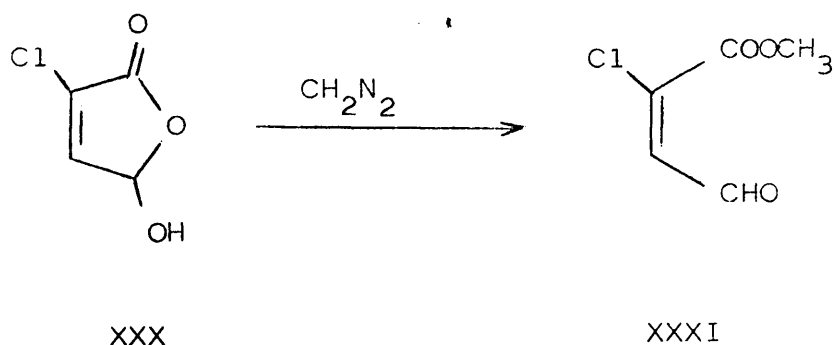


también por cloración del cis o trans 4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo, en las mismas condiciones que se emplearon para la adición de cloro al pseudoester formilacrílico. Aunque el compuesto puro no ha podido aislarse, el producto bruto de reacción puede emplearse directamente en la preparación de derivados del ácido 2-cloro-trans-3-formilacrílico.

2. Derivados 2-cloro-cis-3-formilacrílicos

Para la síntesis de estos derivados se ha realizado la misma secuencia de reacciones efectuadas en la preparación de los respectivos derivados bromados, que se esquematiza a continuación:





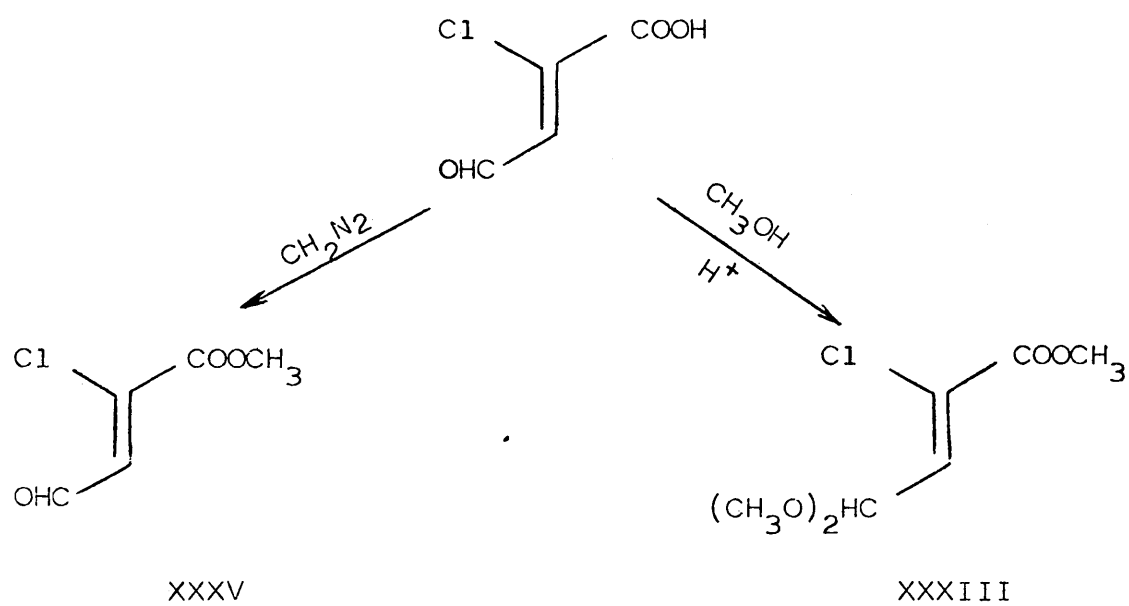
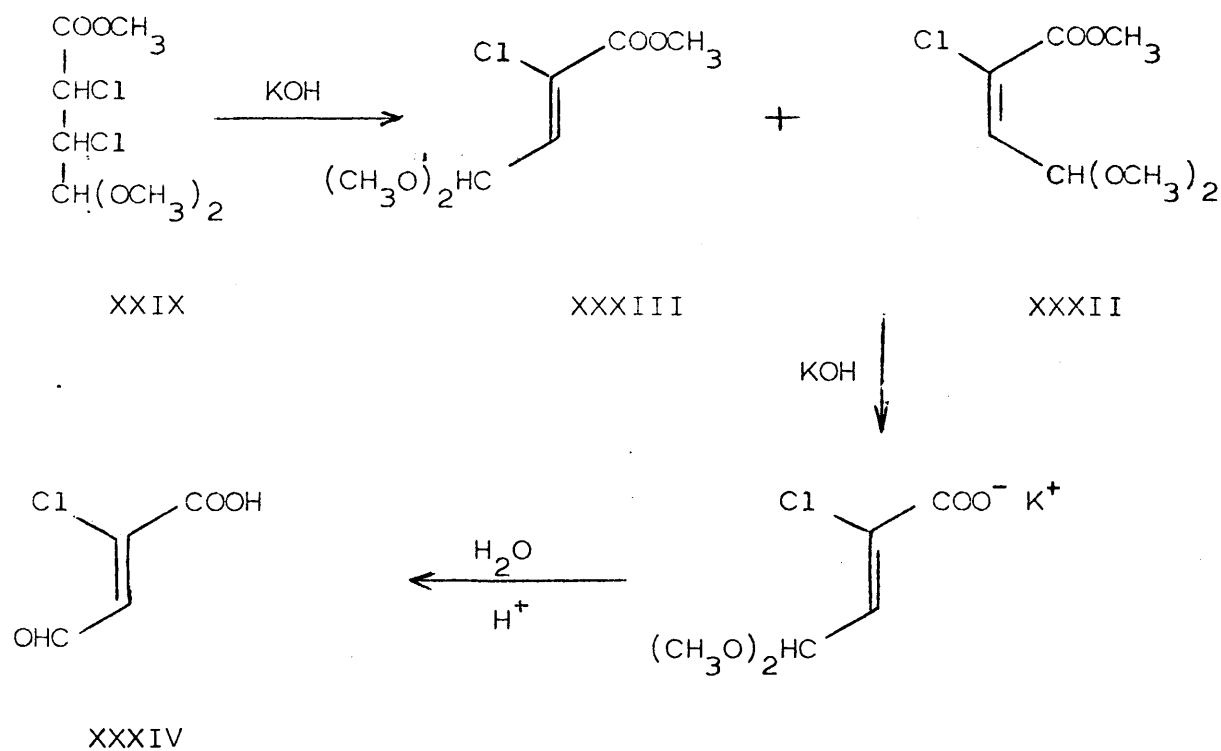
La determinación de sus estructuras se basa en el análisis, espectros IR y RMN, cuyos datos específicos, así como los rendimientos obtenidos, se encuentran en la parte experimental.

Hay que destacar, que en la hidrólisis del pseudoéster III, realizada en las mismas condiciones que las utilizadas para el pseudoéster bromado en posición 2 (I), el ácido cis se encuentra impurificado por su isómero trans.

3. Derivados 2-cloro-trans-3-formilacrílicos

La síntesis de la serie trans clorada en posición 2 se aborda a partir del 2,3-dicloro-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XXIX), en el que se lleva a cabo la eliminación de hidrógeno en presencia de base.

El esquema de reacciones seguido es:



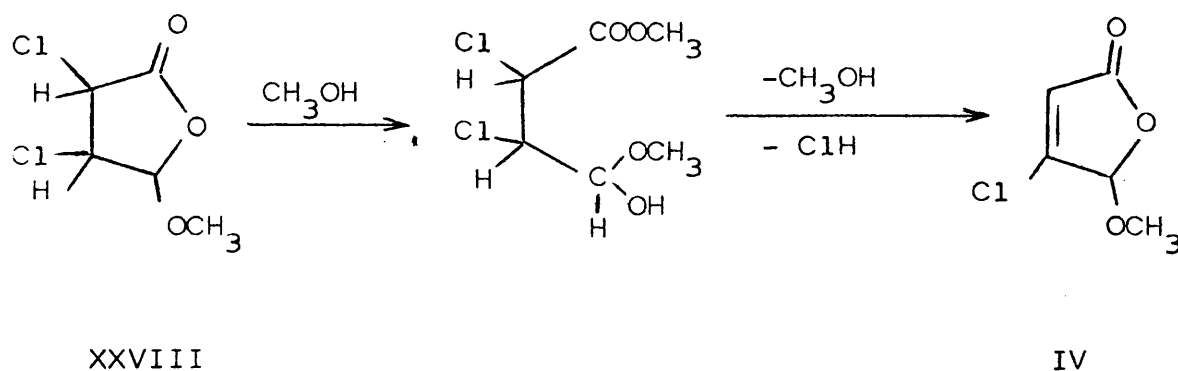
Todas las transformaciones son semejantes a las realizadas en los derivados bromados, pudiéndose hacer consideraciones análogas a las citadas en dichos casos.

Los rendimientos con que se obtienen estos productos, así como sus constantes físicas características se encuentran descritos en la parte experimental.

4. Derivados 3-cloro-cis-3-formilacrílicos

Debido a la mayor estabilidad térmica del compuesto diclorado XXVIII, comparada con la del pseudoester dibromado VI, la eliminación de ClH sobre la mezcla resultante de la cloración del pseudoester V, exige condiciones más enérgicas, ya que para la desaparición total del producto de partida hay que calentar a 180°C - 220°C durante 5 horas. Si bien, en estas condiciones se forma el pseudoester IV, también tiene lugar la polimerización de gran parte del producto, por lo que el rendimiento en el pseudoester clorado en posición 3 alcanza solo el 28%.

Un mayor rendimiento se consigue si la mezcla bruta de la cloración se hace reaccionar con metanol en exceso, a temperatura ambiente, y una vez eliminado el metanol, se calienta durante 3 horas a 170 - 180°C, obteniéndose por este método el pseudoester del ácido 3-cloro-3-formilacrílico con un rendimiento del 68%.

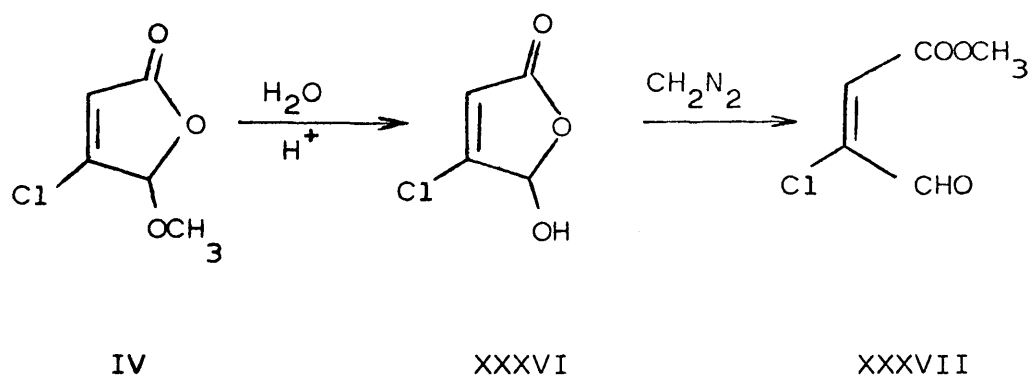


La mayor facilidad de eliminación térmica de hidrácido, después del tratamiento con metanol, en presencia de ClH , se puede explicar admitiendo, que tiene lugar la apertura del pseudoester diclorado a una forma semiacetálica (54) en la cual por calefacción se provoca simultáneamente la eliminación de hidrácido y la ciclación. Este último resultado es comparable a la formación del pseudoester bromado en posición 3, a partir del dibromoacetal cuando este último se somete a una calefacción prolongada.

La estructura cíclica del producto IV así obtenido se determina por su espectro IR, que presenta una doble banda de C=O lactónico a $1805 - 1770 \text{ cm}^{-1}$ y una banda a 1620 cm^{-1} para el doble enlace C=C , y por su espectro de RMN referible al pseudoester II. También confirma dicha estructura su comportamiento frente a la 2,4-dinitrofenilhidrazina, tanto en medio metanólico ácido, como en medio acuoso acético.

Por ebullición del pseudoester IV con ácido clorhídrico 0,1N se obtiene el ácido XXXVI, si bien en estas condiciones no

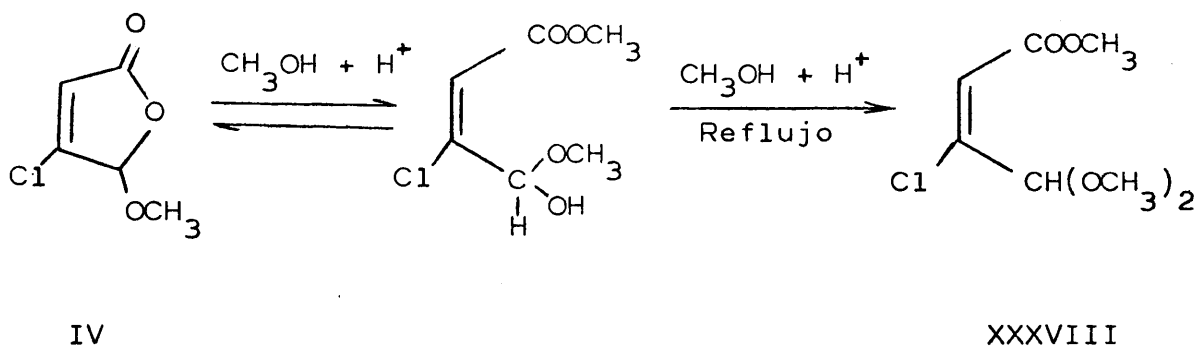
se obtiene exclusivamente el isómero cis. Para evitar la isomerización parcial, la hidrólisis del pseudoester se ha llevado a cabo con ácido clorhídrico 0,01 N, calentando a reflujo durante 90 minutos, obteniéndose así un ácido libre de su isómero trans. Estas condiciones más suaves, son las óptimas para la obtención del compuesto XXXVI a pesar de que se recupera una cantidad considerable de pseudoester inalterado.



El 3-cloro-cis-3-formilacrilato de metilo (XXXVII) se obtiene por metilación con diazometano del ácido XXXVI, siendo su inestabilidad comparable a la del correspondiente ester bromado.

La preparación del acetal cis XXXVIII se intentó por apertura del pseudoester IV con metanol y ácido sulfúrico como catalizador, operando a 0°C ó temperatura ambiente durante varios días, condiciones en las que tenía lugar la formación de todos los acetales cis sintetizados por nosotros. Excepcionalmente, en este caso, por tratamiento de la mezcla de reacción en la

forma acostumbrada, se recupera inalterado el pseudoéster de - partida. Este resultado se puede interpretar suponiendo que el semiacetal formado en la primera fase de la apertura del pseudoéster, es suficientemente estable, y en estas condiciones no da lugar a la formación del acetal, y al eliminar el metanol y destilar, el producto se cicla al pseudoéster. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo a reflujo durante 12 horas, el semiacetal formado se transforma en el catión alílico correspondiente y por reacción con metanol forma el acetal, obteniéndose por este procedimiento el acetal cis con buen rendimiento.

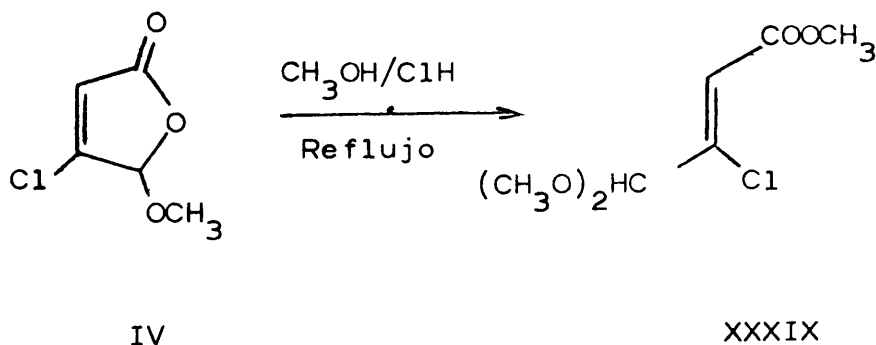


Hay que señalar que a pesar de realizar la operación a reflujo, la proporción de isómero trans que se obtiene es inferior a la que resulta, en las mismas condiciones, con los restantes - pseudoésteres, y comparable a la obtenida con estos pseudoeste - res cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

5. Derivados 3-cloro-trans-3-formilacrílicos

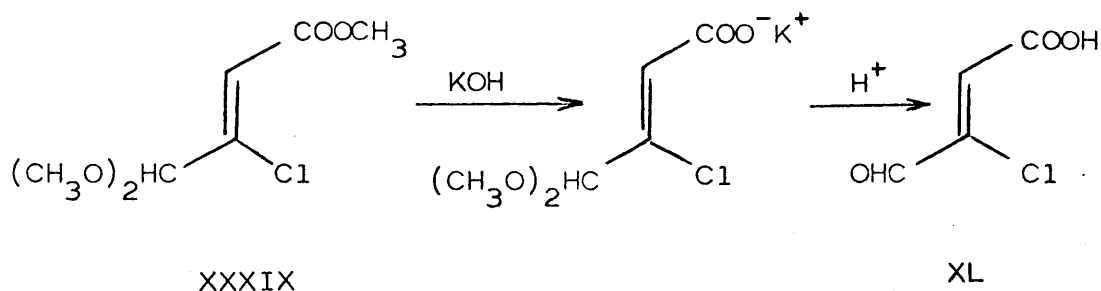
Los resultados obtenidos en la hidrólisis del pseudoester metílico del ácido 3-cloro-3-formilacrílico (IV) con ácido clorhídrico 0,1 N, indicaban la posibilidad de obtención del ácido trans por isomerización del cis. Sin embargo, los ensayos realizados aumentando tanto el tiempo de calefacción como la concentración de ácido mineral no fueron satisfactorios, puesto que no se logra la isomerización total, y aparece ácido fumárico como producto secundario. Por este motivo abordamos la síntesis del ácido 3-cloro-trans-3-formilacrílico y sus derivados a partir del correspondiente ester acetal.

La obtención del acetal-ester XXXIX se llevó a cabo por apertura del pseudoester IV con metanol y ácido clorhídrico como catalizador, calentando a reflujo durante 24 horas. En este caso el rendimiento en el acetal trans es del 68%; y su purificación presenta menos dificultad que la del correspondiente derivado bromo-



do XXV, ya que la proporción de isómero trans es mayor y su aislamiento se realiza fácilmente.

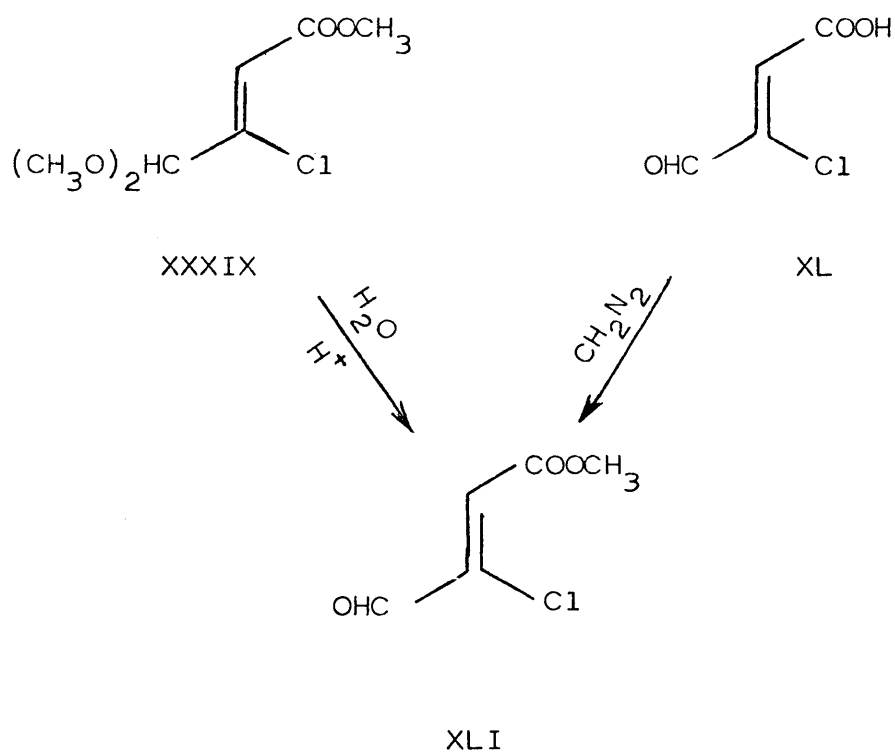
La obtención del ácido 3-cloro-trans-3-formilacrílico (XL) se logra por saponificación del grupo ester seguida de hidrólisis del grupo acetal en el compuesto XXXIX. Este procedimiento no pudo ser utilizado para la obtención del correspondiente derivado bromado, puesto que en las condiciones de saponificación tiene lugar la eliminación de HBr de la que trataremos en la parte II.



La estructura del ácido XL así obtenido se deduce de su análisis, espectro IR y RMN. Además, el espectro RMN de la 2,4-dinitrofenilhidrazona, obtenida en medio acuoso acético, presenta el protón en C₂ a 3,22 y el protón en C₄ a 1,45 τ , valores que se encuentran elevados y rebajados a 3,45 y 0,58 τ respectivamente en la 2,4-dinitrofenilhidrazona del ácido cis.

En cuanto a la obtención del 3-cloro-trans-3-formilacrila-

to de metilo (XLI) puede realizarse tanto por metilación con - diazometano del ácido XL, como por hidrólisis del grupo acetal



en el correspondiente ester acetal XXXIX. Este último método es el más conveniente para su preparación, ya que implica un paso menos, partiendo del mismo producto, y evita las reacciones secundarias que pudiera provocar él diazometano.

C A P I T U L O I I

COMPORTAMIENTO DE LOS ACETALES 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS
FRENTE A REACTIVOS NUCLEOFILOS

II. COMPORTAMIENTO DE LOS ACETALES 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS FRENTE A REACTIVOS NUCLEOFILOS

El proceso de sustitución de un átomo de halógeno, en un halogenuro de vinilo simple resulta generalmente difícil, ya que debido al efecto mesómero del halógeno, el enlace C - X tiene un cierto carácter parcial de doble enlace. Sin embargo, la presencia en el carbono en α de un sustituyente que atraiga fuertemente electrones, da lugar a estructuras resonantes del tipo:

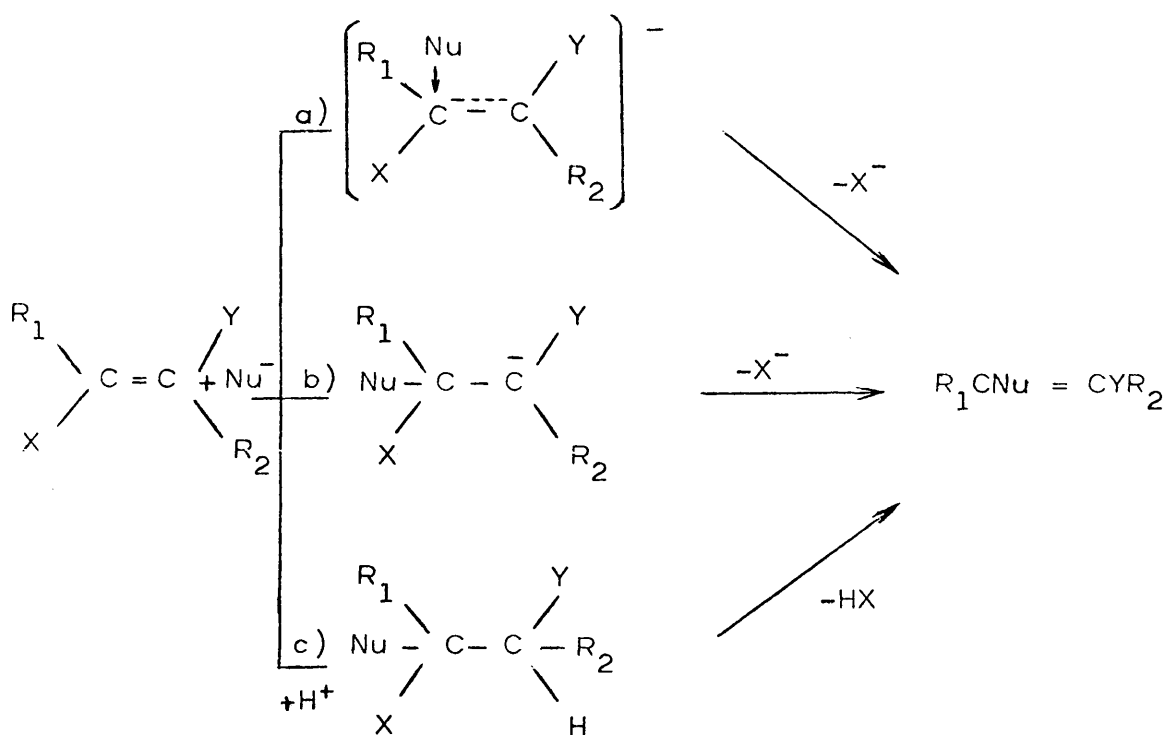


siendo la reactividad frecuentemente mayor que la del sistema saturado análogo.

Para la reacción de sustitución vinílica se han propuesto distintas rutas mecanísticas (55); el que la reacción transcurra por una u otra depende del sustrato, del nucleófilo y en algunos casos de las condiciones experimentales. En los derivados acrílicos (56)(57)(58)(59) y crotónicos (60)(61)(62)(63), a los que pueden ser referidos los sustratos que vamos a estudiar, las rutas más probables son las de adición - eliminación, por cualquier

ra de sus tres modalidades, o la de eliminación - adición.

En el mecanismo de adición-eliminación, la primera etapa - es siempre el ataque nucleófilo a un átomo de carbono insaturado, siguiendo la reacción cualquiera de las tres rutas esquematizadas a continuación, para dar lugar al producto final:



Si la reacción transcurre por la vía de sustitución directa (a) existirá relación entre la estereoquímica de los productos resultantes y el de partida; si tiene lugar la formación de un carbanión (b), solo existirá dicha relación, cuando la vida del carbanión formado sea lo bastante corta para evitar su reorganización antes de la etapa final de eliminación, puesto que si no la estruc-

tura del producto quedará determinada por un control termodinámico. Si la reacción hubiera transcurrido a través de un producto intermedio de adición en α, β (c), tampoco habrá relación entre la estereoquímica del producto de partida y la del final.

En la ruta de eliminación-adición la primera etapa es el ataque a un átomo de hidrógeno vinílico, cuya eliminación tiene lugar conjuntamente con la de un grupo aniónico situado en un átomo de carbono contiguo, formándose un derivado acetilénico como intermedio, el cual por posterior adición del nucleófilo y de un protón conduce al producto de sustitución. Por este mecanismo es evidente que no existirá relación entre la estereoquímica del producto de partida y los resultantes de la sustitución, ya que la configuración del producto final estará determinada por la estereoquímica de la adición al acetileno intermedio. El aislamiento del compuesto acetilénico es una prueba inequívoca del mecanismo de eliminación-adición; sin embargo, este mecanismo no puede excluirse aunque no se aisle este intermedio, ya que si la eliminación es la etapa lenta, seguida de una adición rápida, se obtienen directamente los productos de sustitución (64).

Aunque en el estudio del mecanismo de la sustitución vinílica el criterio estereoquímico es de gran valor, solamente puede ser utilizado, una vez comprobado que en las condiciones de la reacción no existen isomerizaciones.

La determinación del mecanismo de reacción no siempre es posible e incluso en ciertos casos la reacción transcurre simultáneamente por las dos rutas (64)(65).

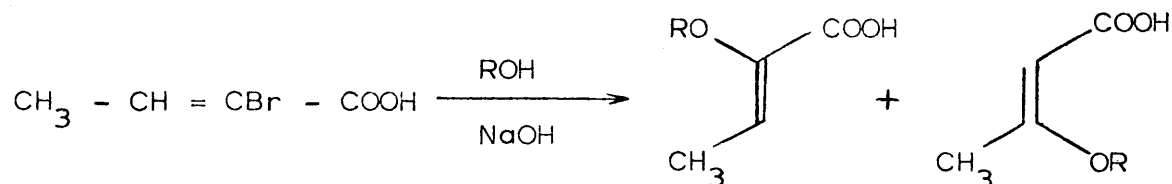
A. REACCION CON METOXIDO

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con KOH en metanol

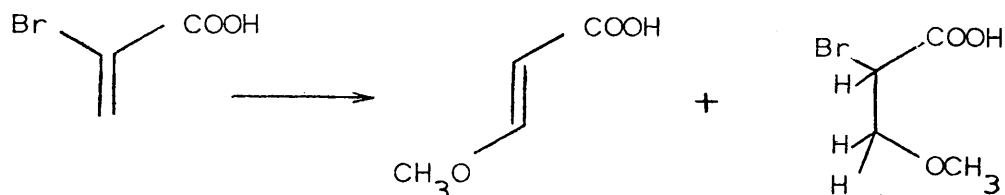
La posición del átomo de halógeno en estos sustratos no es la más apta para dar la sustitución vinílica directa, por encontrarse el bromo y el grupo activante en el mismo átomo de carbono vinílico, estando en este sistema favorecida la adición del nucleófilo al sistema conjugado.

Owen (66) ha llevado a cabo la reacción de los ácidos 2-bromocrotónico e isocrotónico con hidróxido sódico y distintos alcoholes, calentando a reflujo. La reacción conduce a los ácidos 2- y 3-alcoxicrotónicos, dependiendo la proporción en que se obtienen ambos isómeros del alcohol utilizado. Con metanol, el compuesto fundamental es el isómero sustituido en posición 2, mientras que en el caso del alcohol ter-butílico se obtiene como producto principal el ácido 3-ter-butoxicrotónico. En este trabajo el autor no interpreta la formación del ácido 2-alcoxi-sustituí-

do, aparentemente originado por sustitución directa, y da dos - posibles mecanismos, para la formación del derivado sustituido - en posición 3.



El mismo grupo de trabajo (67) ha llevado a cabo la reacción del ácido 2-bromoacrílico con hidróxido sódico en metanol obteniendo como productos finales el ácido 3-metoxiacrílico y el 2-bromo-3-metoxipropiónico

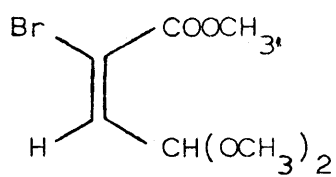


Todos estos resultados podrían interpretarse admitiendo que el producto formado en primer lugar es el de adición de alcohol al sistema conjugado, catalizada por la base, el cual por posterior eliminación de hidrácido conduciría al producto sustituido en posición 3, y por sustitución del bromo en un carbono tetraédrico, seguida de eliminación de una molécula de alcohol, daría lugar al producto sustituido en posición 2.

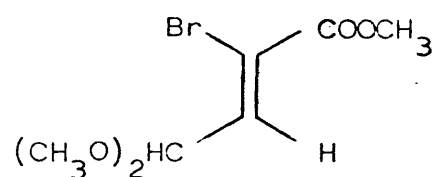
Por nuestra parte, hemos estudiado la reacción de los dos -

estereoisómeros del 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (XIV y XV) con metanol, catalizada por hidróxido potásico a temperatura ambiente. Tanto el isómero cis como el trans, dan lugar a una mezcla de dos compuestos, que se encuentran en la proporción 45:55. El análisis de la mezcla demuestra que estos compuestos no son los de sustitución directa del halógeno, por metoxilo, ni el de sustitución anormal en posición 3, sino que está de acuerdo con el de un producto de adición de una molécula de metanol. Asimismo, el espectro IR, que no presenta banda de doble enlace C=C y en el que aparece la banda de tensión C=O a 1750 cm^{-1} , está de acuerdo con la estructura XLII. Los dos compuestos se han logrado separar por cromatografía gas-líquido preparativa y sus espectros de RMN confirma que son los isómeros eritro y treo del producto XLII (en forma de mezclas racémicas), ya que presentan los protones acetálicos a 5,38 y 5,44 τ con $J = 4,5$ y $J = 5,1$ Hz respectivamente, y el protón en C_2 a 5,5 y 5,62 τ siendo las constantes de acoplamiento 6,7 y 6,4 Hz respectivamente.

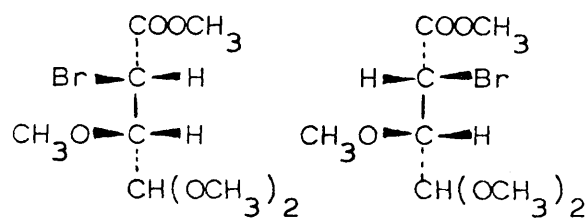
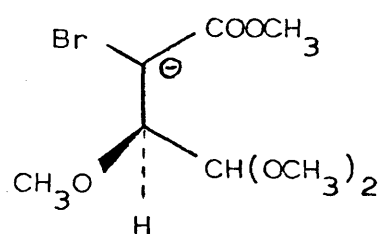
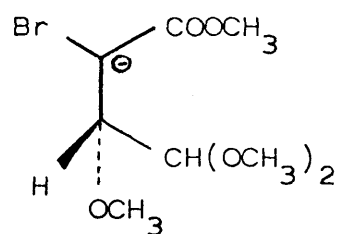
Los resultados obtenidos se han interpretado en el esquema de la página 63. Puesto que el ataque del nucleófilo en los isómeros cis y trans tendrá lugar con igual probabilidad por ambos lados de la molécula, los aniones intermedios, originados tanto a partir de XIV como de XV se obtendrán, en principio, en iguales proporciones. La proporción final de los isómeros eritro y



XIV

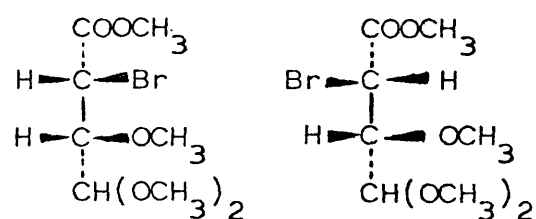


XV



a

b



a'

b'

XLII

treo ($a + a'$ y $b + b'$) dependerá de la estabilidad relativa de los respectivos carbaniones, que por ataque de un protón darán lugar a cada uno de ellos. Sin embargo, los resultados experimentales indican que prácticamente no existe estereoselectividad.

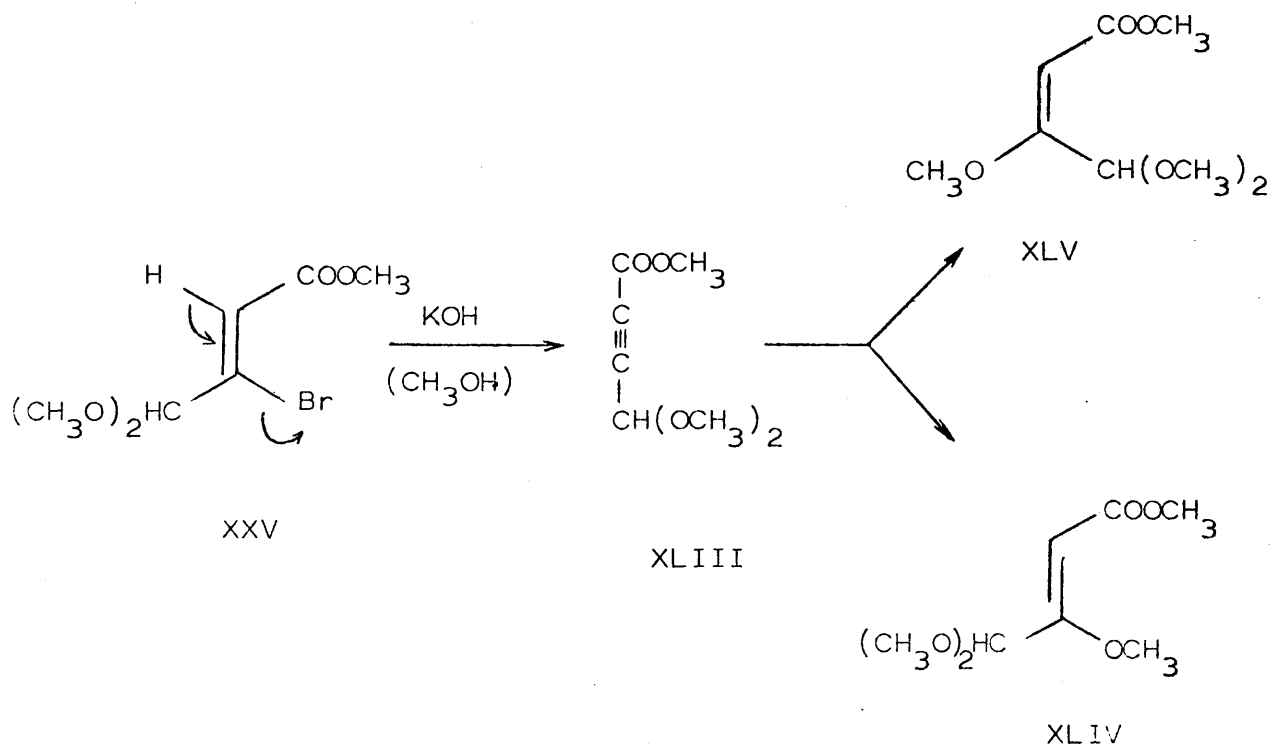
Cuando se aumenta la concentración de KOH operando también a temperatura ambiente se llega a la misma mezcla, pero con menor rendimiento, debido a que tiene lugar la saponificación del grupo ester.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con KOH en metanol

En los acetales halogenados en posición 3, por encontrarse el bromo en posición β respecto del grupo activamente, podrán dar lugar frente a nucleófilos tanto a reacción de sustitución como de eliminación.

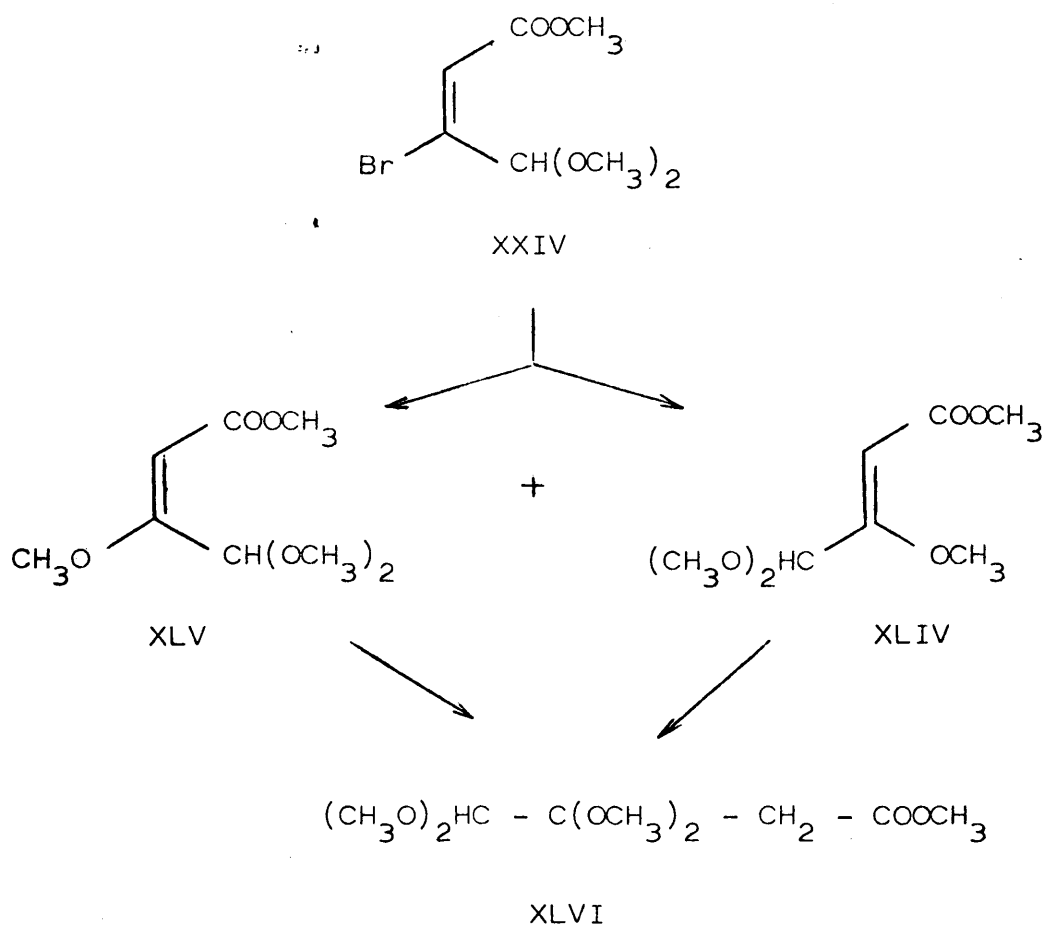
La eliminación de hidrácido en β -bromocetonas α,β insaturadas ha sido descrita por Eaton (68) como un buen método para obtener cetonas acetilénicas conjugadas. Otros investigadores (65) también obtienen el compuesto acetilénico correspondiente, en la reacción del 3-bromo ó 3-yodo-cis-acrilato de etilo con etóxido. En ambos casos, por posterior adición de alcohol catalizada por base al compuesto acetilénico, se obtienen los productos de sustitución del halógeno por alcóxido.

La mayor facilidad de eliminación trans de hidrácido, respecto de la cis, ha sido puesta de manifiesto por numerosos autores en distintos sistemas (69)(68)(64)(65). Por nuestra parte, hemos comprobado la facilidad de eliminación trans en la reacción del 3-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXV) con potasa metanólica a temperatura ambiente, en la que se forma cuantitativamente el compuesto acetilénico XLIII en diez minutos. La estructura de este compuesto se demuestra por su análisis, espectro IR, que presenta una banda a 2255 cm^{-1} para el triple enlace $\text{C}\equiv\text{C}$ y la vibración de tensión del $\text{C}=\text{O}$ a 1725 cm^{-1} . Su espectro de RMN confirma dicha estructura ya que presenta tres singuletes a 4,82, 6,24 y 6,65 τ que por su integral (1:3:6) y desplazamiento químico, se asignan al protón acetálico en C_4 , al metoxilo del grupo ester y a los metoxilos del acetal respectivamente.



Para aislar el compuesto acetilénico es necesario emplear la cantidad teórica de base o un ligero defecto, ya que una vez formado adiciona rápidamente metanol si existe catálisis básica, para dar lugar a los dos isómeros cis y trans del 3,4,4-trimetoxi-2-butenato de metilo (XLV y XLIV) y al 3,3,4,4-tetrametoxibutirato de metilo (XLVI). La proporción de estos compuestos indica, que la adición de metanol no es estereoespecífica trans, ya que el producto que se obtiene en mayor proporción es el XLV - (que tiene el H y el OCH_3 en cis) y su proporción no puede justificarse por isomerización del producto de adición trans, ya que en el mismo medio de reacción, cuando se parte del 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) el producto que se encuentra en mayor proporción es el XLIV. En la bibliografía se encuentran descritas adiciones de alcoholes catalizadas por bases a acetilenos activados, en las que los productos son el resultado de una adición no estereoespecífica (70a,b) o casos en que se obtiene solamente el producto de adición cis (68).

La reacción del 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) con hidróxido potásico en metanol, en las mismas condiciones que su isómero trans, conduce también a una mezcla de XLIV y XLV. Sin embargo, la formación de ambos productos es más lenta que a partir del acetileno XLIII, y la proporción en que se encuentran ambos isómeros es distinta.



Este resultado señala la mayor dificultad de eliminación - cis en XXIV, ya que no se aisla el compuesto acetilénico, y aun que no se puede excluir la posible participación de la ruta de eliminación-adición, el diferente resultado final de la reacción obliga a admitir la intervención de la ruta de adición-eliminación por cualquiera de sus tres modalidades (pág. 58).

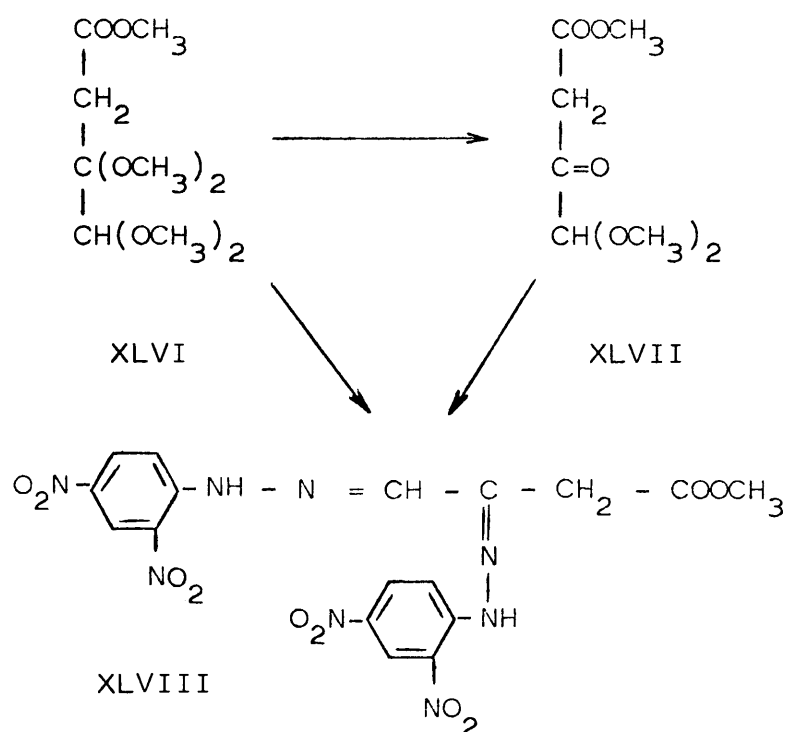
Los productos XLIV y XLV se separaron por cromatografía so bre capa fina preparativa, y se determinó su estructura a par - tír de sus espectros IR, que presentan ligeras diferencias en la frecuencia a que aparece el grupo carbonilo y el doble enlace - C=C, y fundamentalmente por sus espectros de RMN.

Cuando la mezcla de los dos 3,4,4-trimetoxi-2-butenoados de metilo se deja a temperatura ambiente durante varios días, con metanol y catálisis básica, el producto final de la reacción es el compuesto tetrametoxilado XLVI, resultante de la adición de metanol al sistema conjugado (71). La formación de XLVI es más rápida a partir del compuesto XLIV, en el que el metoxilo y el grupo ester se encuentran en cis, resultado comparable con el obtenido por Theron y Vessiere (65) en los etoxicrotonatos de etilo. La estructura del compuesto XLVI queda determinada por su análisis, espectro IR que carece de bandas en la región del doble enlace y presenta la banda de tensión del C=O a 1745 cm^{-1} ; el espectro de RMN confirma dicha estructura ya que además de las señales correspondientes a los metoxilos, presenta un singulete a 5,57 τ atribuible al protón acetálico en C_4 , y un singulete correspondiente a 2H a 7,27 τ asignable al metileno en C_2 .

Por calefacción en presencia de bisulfato potásico fundido el compuesto XLVI, conduce al compuesto cis XLV con buen rendimiento.

Una confirmación química de la estructura XLVI es que por hidrólisis con ácido sulfúrico 1N produce el β -cetoester XLVII. La formación de XLVII se debe a la mayor facilidad de hidrólisis del grupo cetol (72), y a que una vez libre el carbonilo cetónico, el acetal que se encuentra en posición α será difícilmente hidrolizable. El compuesto XLVII ha sido obtenido por un mé-

todo de síntesis independiente (73), y sus autores ponen de manifiesto la dificultad de hidrólisis del grupo acetal.



La presencia en el compuesto XLVI de dos grupos carbonilo potenciales se demuestra por la bis-2,4-dinitrofenilhidrazona XLVIII, obtenida por reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina, que es idéntica a la obtenida a partir del monoacetal XLVII.

La estructura del 3-oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XLVII) se confirma por su análisis, espectro IR, que presenta dos bandas diferentes de C=O a 1740 y 1765 cm⁻¹, y por su espectro de RMN que presenta cuatro singuletes a 5,41, 6,25, 6,40 y 6,57 τ , cuyas integrales corresponden a 1:3:2:6 H respecti-

vamente, por lo que se le asignan al protón acetálico, metoxicar_bonilo, metileno y metoxilos acetálicos respectivamente.

B. REACCION CON AMONIACO

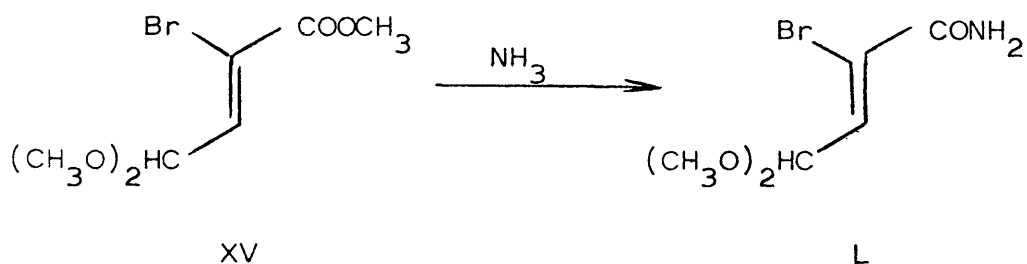
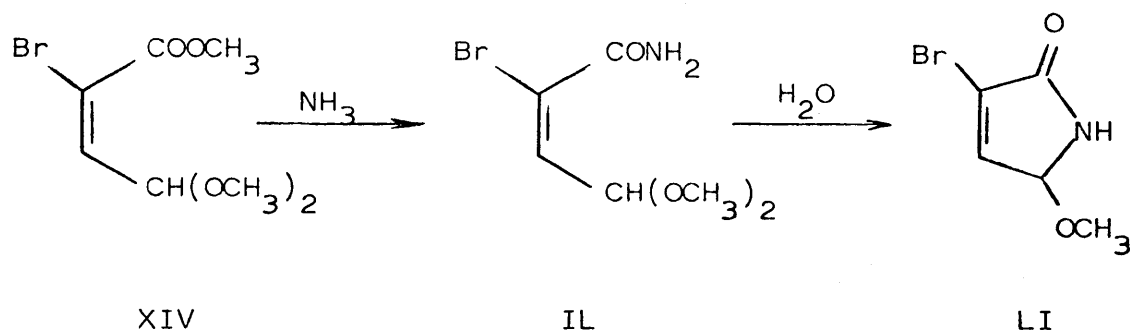
1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con amoníaco acuoso

Como ya se ha indicado anteriormente, en estos sustratos, en condiciones suaves, no tiene lugar la sustitución del átomo de bromo vinílico por alcóxidos. Tampoco se ha observado sustitución del halógeno por el grupo amino, en la reacción de los pseudoeste_res metílicos de los ácidos 2-bromo ó 2-cloro-3-formilacrílicos con amoníaco acuoso a temperatura ambiente (74).

Por otra parte, sería posible la adición de amoníaco al sistema conjugado, en una reacción comparable a la ya descrita de adición de metanol a los acetales XIV y XV con catálisis básica. Así, se encuentra descrita la adición de amoníaco al sistema conjugado $C=C-C=O$ del 4,4-etilidendioxiiisocrotonato de metilo, cuando se lleva a cabo la amonólisis del mismo (20). Sin embargo, estos mismos autores en la amonólisis del correspondiente isómero trans y de los 4,4-dimetoxibutenosatos de metilo aislan solamente las correspondientes amidas α, β -no saturadas, sin adi-

ción simultánea de amoníaco, en las condiciones empleadas.

Hemos llevado a cabo la reacción de los acetales XIV y XV con amoníaco acuoso a temperatura ambiente, durante un período de tiempo que oscila entre 15 y 45 minutos, obteniendo por amonolisis del grupo ester las correspondientes amidas IL y L con buenos rendimientos. Hay que señalar que esta amonolisis de los esteres bromados es mucho más rápida que la de los esteres sin halogenar.



La estructura de las amidas así obtenidas se comprueba por sus análisis elementales, espectros IR, que presentan bandas de NH y C=O amida, así como de doble enlace C=C. Sus espectros de RMN confirman tanto los grupos funcionales como su estereoquímica.

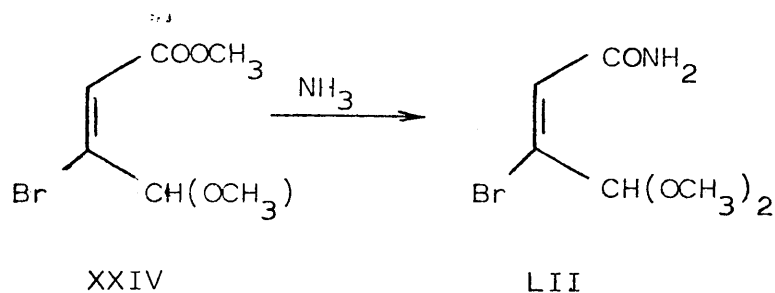
Es de destacar que cuando la amida IL, en disolución de -cloroformo, se agita durante algunas horas con agua pesada, se observa por RMN su transformación en la metoxilactama LI descrita anteriormente (74); su obtención es una comprobación más de la estereoquímica cis de la amida-acetal.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso

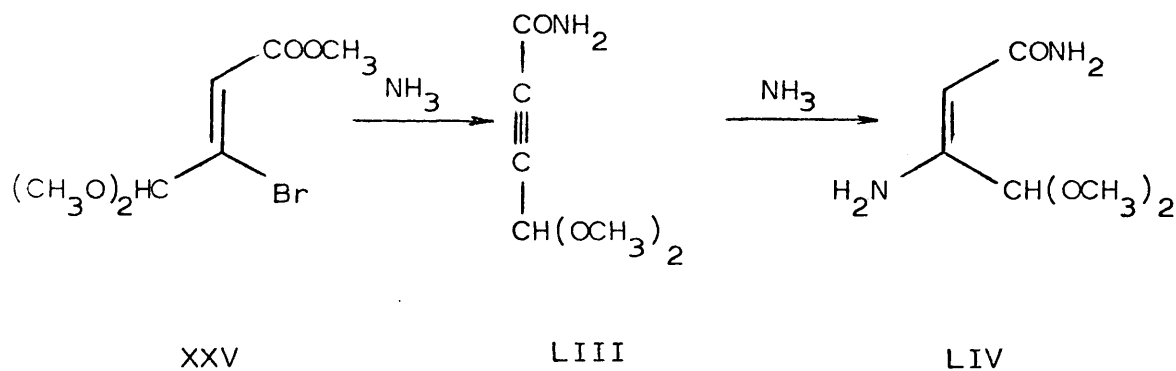
La posición del bromo en estos sistemas, comparables al de los β -clorovinilcetonas (75) (76) los debería hacer más aptos para la sustitución vinílica que tendría lugar preferentemente a la adición al sistema conjugado.

El 3-bromo-cis-4,4-dimetoxibutenos de metilo (XXIV), por reacción con amoníaco acuoso a temperatura ambiente, conduce a la amida LII. En estas condiciones, aunque se prolongue el tiempo de reacción hasta 24 horas, se sigue obteniendo solamente la amida -bromada LII, no habiéndose detectado la formación de la amida resultante de la sustitución del bromo por el grupo $-NH_2$.

La estructura de la amida LII, al igual que la de las amidas bromadas en posición 2, se ha determinado por su análisis elemental, espectro IR y RMN.



En marcado contraste con el comportamiento del isómero cis, cuando el 3-bromo-trans-4,4-dimetoxibutenoato de metilo (XXV), - se hace reaccionar con amoníaco acuoso, a temperatura ambiente durante 15 minutos, conduce a la amida acetilénica LIII, junto con una pequeña cantidad de la enamina LIV (77). La proporción de la enamina LIV aumenta cuando se prolonga el tiempo de reacción, llegando a ser el único producto al cabo de 4 horas.



Hay que señalar la gran facilidad de eliminación del acetal trans XXV, que tiene lugar rápidamente, incluso empleando una base débil como el amoníaco y operando a temperatura ambiente; siendo su velocidad de eliminación de hidrácido comparable a la de amonólisis del grupo ester. Una vez formada la amida acetilénica, por posterior adición de amoníaco al triple enlace se lle

ga a la enamina LIV, y si bien su formación podría interpretarse como una sustitución vinílica directa, el curso de la reacción indica que el producto final es el resultado de una eliminación-adición (78)(79).

La estructura de la 4,4-dimetoxibutinamida (LIII) se confirma por su análisis elemental, espectro IR, que presenta bandas características de NH a 3530 y 3495 cm^{-1} , de $\text{C}\equiv\text{C}$ a 2250 cm^{-1} y de $\text{C}=\text{O}$ amídico a 1680 y 1585 cm^{-1} . El espectro de RMN confirma dicha estructura ya que después de agitar la muestra con agua destilada solo presenta dos singuletes a 4,72 y 6,58 τ asignables al CH acetálico y a los metoxilos, respectivamente.

C. REACCION CON PIPERIDINA

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con piperidina

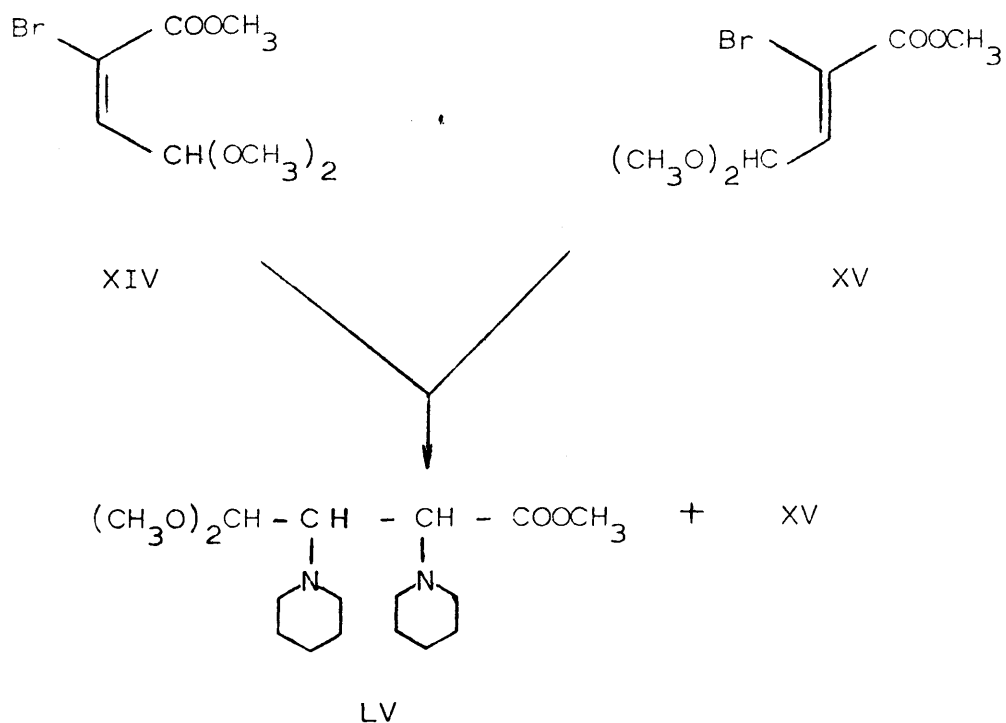
Aunque estos sustratos por reacción a temperatura ambiente con nucleófilos como el amoníaco no dan lugar a la sustitución del bromo, hemos ensayado su comportamiento frente a un nucleófilo nitrogenado algo más reactivo como la piperidina. Además existía el antecedente de que esta amina daba lugar a la sustitución del halógeno en la 4-bromo-3(2H)-piridazinona (80), si bien en -

condiciones de reacción más enérgicas que las empleadas en su isómero bromado en posición 5. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el carácter parcialmente aromático de la piridazina no la hace apta para la adición al doble enlace conjugado con el C=O, mientras que, por el contrario, ya hemos comprobado que dicha adición está muy favorecida en los butenoatos XIV y XV.

Cuando se lleva a cabo a temperatura ambiente la reacción de los compuestos XIV y XV con piperidina, en una relación molar 1:2, se obtiene: un precipitado de hidrobromuro de piperidina, 2-bromo-trans-4,4-dimetoxibutenoato de metilo (XV), tanto si se parte del isómero cis como del trans, y otros dos compuestos que no han podido ser aislados con suficiente pureza para su total caracterización.

Estos dos compuestos, por el curso de la reacción, y por el espectro de RMN de la mezcla, son probablemente dos diastereoisómeros del compuesto LV, formado por una adición de piperidina al sistema conjugado, seguida de la sustitución del bromo, en un carbono tetraédrico, por piperidina.

Se ha conseguido aislar uno de los compuestos que, aunque no totalmente puro, presenta en su espectro RMN las siguientes señales: un doblete a 5,63 τ ($J = 5,3$) asignable al protón acetalico en C₄, dos singuletes a 6,23 y 6,68 τ correspondientes a los metoxilos del grupo ester y acetal respectivamente, entre 6,3 y 6,9 τ aparecen algunas señales que no han podido ser ana-



lizadas y que deben corresponder a los protones en C_2 y C_3 , por último aparecen dos multipletes centrados a 7,4 y 8,52 τ asignables a los metilenos del ciclo piperidínico, cuyas integrales - con relación a la señal acetálica indican que en la molécula - existen dos restos de piperidina.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con piperidina

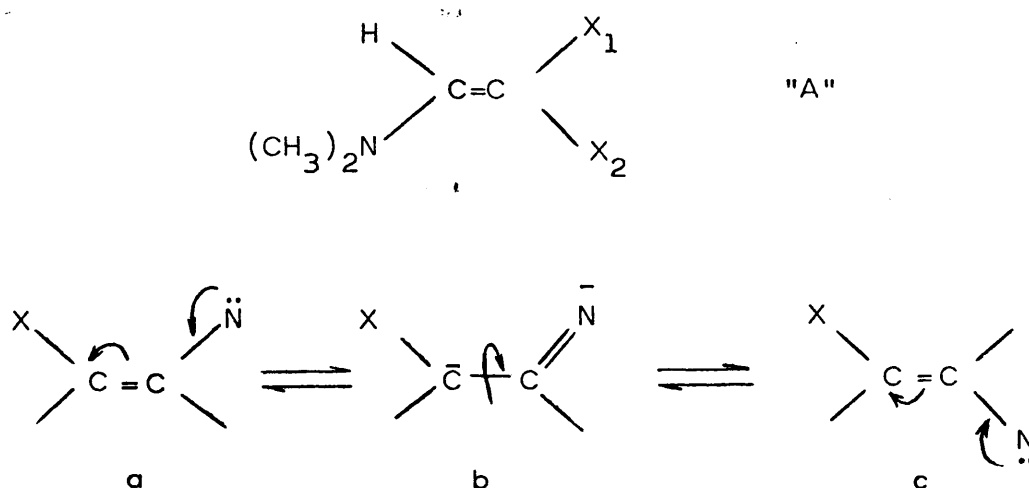
El curso estérico de la sustitución vinílica nucleófica con aminas, se admite que es independiente del grupo activante, y depende fundamentalmente del tipo de amina. Las reacciones con piperidina han sido ampliamente estudiadas y en todos los casos se

llega a la trans enamina (56) (57)(58)(59)(81)(82). Si bien todos los autores están de acuerdo en la configuración del producto final, no ocurre lo mismo en cuanto al mecanismo por el que se forma.

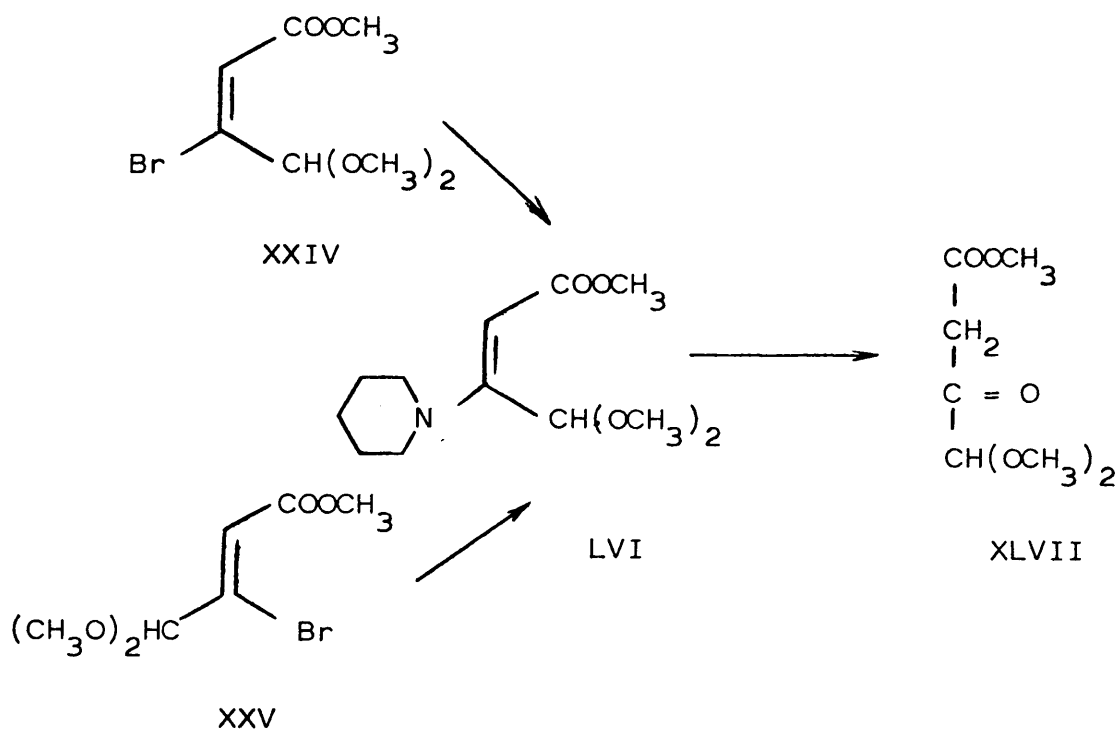
Modena (81) y Ghersetti (83) que admitían la adición trans de aminas a triples enlaces activados, ponían objeciones al mecanismo de eliminación-adición. Posteriormente Winterfeldt (70) y Huisgen (84) han demostrado que la adición de aminas secundarias a acetilenos activados es un proceso cis, y por lo tanto dicha adición conduce a la trans enamina.

Por otra parte, basándose en los resultados obtenidos con etilenimina que da lugar a enaminas con retención de la configuración (59) (85), se puede suponer que en las reacciones con otras aminas se formen también los productos con retención de la configuración, y cuando la enamina formada sea la cis tendría lugar una rápida isomerización a la trans enamina más estable. Esta isomerización ha sido descrita por McMullen y Stirling (86), y se ha demostrado recientemente por RMN que las enaminas del tipo "A" en las que X_1 y X_2 son $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ó $-\text{COCH}_3$ muestran libre rotación incluso a temperatura ambiente alrededor del enlace $\text{C}=\text{C}$.

En las cis enaminas de la etilenimina, debido a la inhibición de la formación de b que implicaría una gran tensión, se justifica que no tenga lugar la isomerización cis-trans.



Debido a la elevada basicidad de la piperidina puede suponerse, en principio, que el isómero en el que la eliminación está favorecida, reaccionará por un mecanismo de eliminación-adición, y el otro isómero seguirá la ruta de adición-eliminación conduciendo ambos a la trans enamina.



Cuando se hacen reaccionar los acetales bromados XXIV y XXV con piperidina en la relación molar 1:2, tienen lugar rápidamente una reacción exotérmica, que conduce en ambos casos a la formación de la trans enamina LVI.

Contrariamente a lo que ocurría en el derivado 2-bromado (pág. 75) se ha comprobado que el 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV; cis) no se isomeriza al correspondiente isómero trans, puesto que si la reacción se lleva a cabo con ligero defecto de piperidina el acetal bromado que queda sin reaccionar conserva su configuración cis.

Como la velocidad con que reaccionan ambos isómeros es semejante, no parece probable el mecanismo de eliminación-adición para los dos isómeros; tenemos que señalar que en ningún caso hemos detectado el intermedio acetilénico (XLIII), aunque no se puede excluir esta ruta para el compuesto XXV, ya que puede ser más rápida la adición de la piperidina al acetileno intermedio que su propia formación.

A pesar de no haber podido obtener muestras suficientemente puras para análisis, al compuesto LVI se le ha asignado dicha estructura basándose en su espectro IR, que presenta bandas de enaminoéster a $1730 - 1690\text{ cm}^{-1}$ y a $1625 - 1580\text{ cm}^{-1}$ (87) (88); así como por su espectro de RMN.

Una comprobación química de la formación de la enamina LVI es el producto XLVII obtenido por hidrólisis, que coincide con -

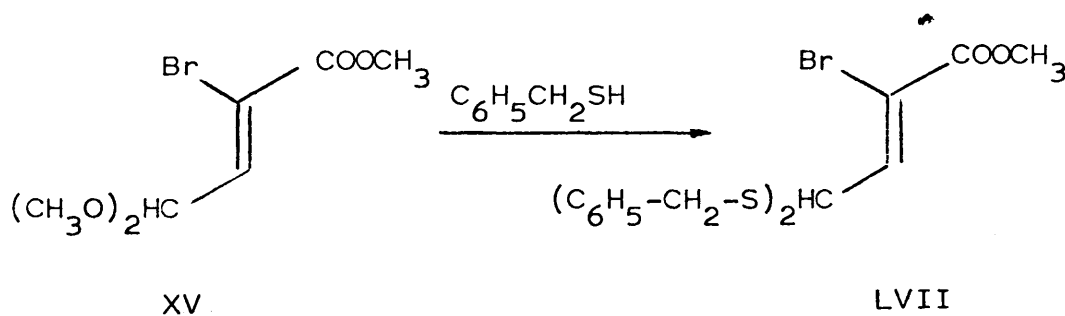
el formado en la hidrólisis del 3,3,4,4-tetrametoxibutirato de metilo (XLVI).

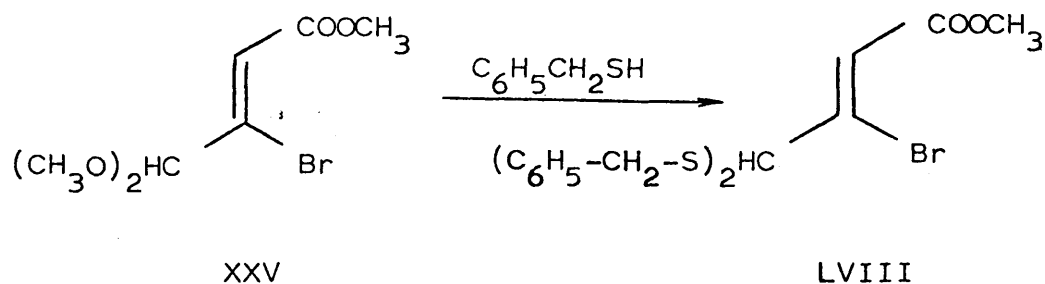
D. REACCION CON BENCILMERCAPTANO

Para que los tioles puedan dar lugar a la sustitución nucleófila vinílica es preciso operar en medio básico para que el reactivo que actúe en la reacción sea el correspondiente anión tiolato. En caso contrario no tiene lugar la sustitución vinílica y - cuando se opera con acetales se ha encontrado solamente la trans-acetalización con formación del respectivo tioacetal.

1. Reacción de los 2- y 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con bencilmercaptano

Los acetales bromados XV y XXV, con los grupos metoxycarbonilo y acetal en trans, reaccionan con bencilmercaptano en una - proporción molar 1:2, sin catalizador y operando a temperatura ambiente durante varios días. En estas condiciones se consigue



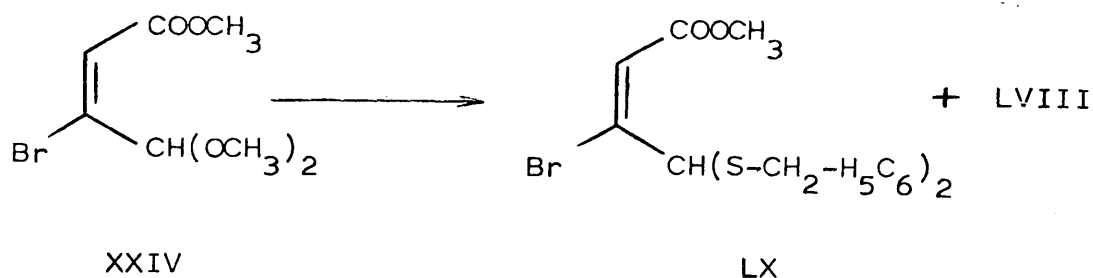
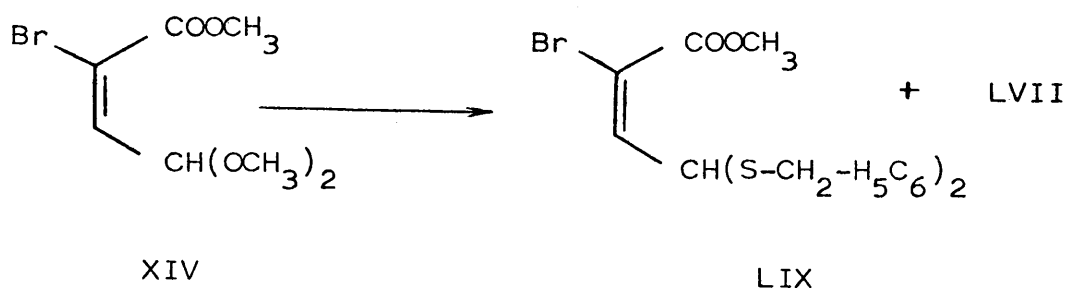


con buen rendimiento la transformación del grupo acetal en tioacetal, conservándose la estereoquímica. En estas condiciones operando a temperatura ambiente, los acetales cis XIV y XXIV no reaccionan.

Las estructuras de los compuestos LVII y LVIII se determinaron basándose en sus análisis elementales, espectros IR y, en especial, en sus espectros de RMN, ya que por el desplazamiento químico y la multiplicidad de las señales puede fijarse, tanto la geometría del doble enlace, como sus grupos funcionales.

La transformación de los acetales cis XIV y XXIV en benciltioacetales se llevó a cabo por calefacción a reflujo en benceno durante 12 horas, al cabo de las cuales el producto de partida había reaccionado totalmente. Sin embargo, en este caso se obtuvo una mezcla de los tioacetales cis y trans, estando estos últimos en mayor proporción y variando ligeramente la relación cis/trans según que el halógeno se encuentre en posición 2 ó 3. El que se forme mayor cantidad de los productos con los grupos metoxycarbonilo y tioacetal en trans se debe probablemente al mayor impedimento estérico de los tioacetales cis.

Los compuestos LIX y LX se separaron de sus isómeros trans por cromatografía en capa fina, determinando su estructura por análisis elemental, espectros IR y sobre todo por sus espectros de RMN, que se tratarán en el capítulo siguiente.



Aunque las reacciones conseguidas son simplemente procesos de transacetalización, es de interés destacar que se han llevado a cabo actuando directamente con los tioles, sin necesidad de agregar un catalizador ácido. En la mayoría de los trabajos publicados (89)(90)(91)(92) sobre la formación de tioacetales a partir de acetales se han utilizado siempre para esta reacción catalizadores ácidos. Únicamente se encuentra descrita (93) la formación del feniltioacetal del acetaldehído por reacción de dos moles de tiofenol con un mol de 1,1-etilidendioxiacetaldehído-

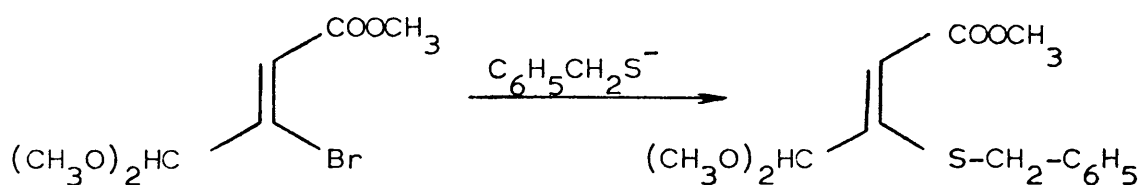
do sin catálisis ácida.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con α -toluentiolato sódico

Para los nucleófilos con azufre como centro activo, se excluye por todos los autores, el mecanismo de eliminación-adición por motivos estereoquímicos, cinéticos y por la basicidad relativamente baja de estos aniones comparada con su gran nucleofilia. Los tioaniones dan lugar a productos de sustitución que tienen la misma configuración que los sustratos de partida (57) (60)(63)(65)(94)(95)(96). Generalmente se admite que la reacción transcurre a través de carbaniones de vida corta, de acuerdo con el mecanismo b) pág. 58.

Las desviaciones relativamente frecuentes, de la norma general de retención de la configuración, se explican admitiendo una isomerización parcial, bien en el proceso de aislamiento (60) - (63), bien provocada por el propio tioanión (95).

Por nuestra parte, hemos llevado a cabo la reacción de los dos isómeros cis y trans del 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenato de

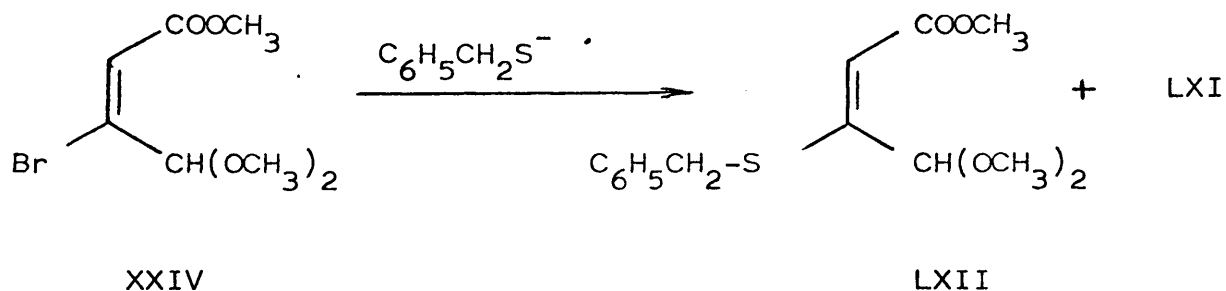


metilo (XXIV y XXV) con α -toluentialato sódico a temperatura ambiente, comprobando en ambos casos, por cromatografía gas-líquido, la rápida desaparición del producto de partida.

La reacción del 3-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo XXV con la cantidad teórica de α -toluentialato, conduce cuantitativamente al compuesto LXI, en el que se conserva la estereoquímica trans del acetal de partida.

En el caso del acetal-ester cis XXIV la reacción tiene lugar a velocidad comparable a la de su isómero trans, pero por RMN se determina que en la mezcla bruta de reacción existe una proporción cis/trans de los dos isómeros sustituidos de 40:60 aproximadamente.

Los isómeros cis-trans LXII y LXI se separaron posteriormente por cromatografía sobre placa fina, y su estructura se determinó por análisis elemental, espectros IR y especialmente por sus espectros RMN.



Si se admite, de acuerdo con los antecedentes bibliográficos, que la sustitución vinílica con aniones tiolato tiene lugar siempre con retención de la configuración, el resultado obtenido en la sustitución del bromo por α -toluentiolato en el acetal XXIV, solo puede explicarse por dos caminos:

a) Por isomerización previa del compuesto bromado de partida XXIV en las condiciones en que se lleva a cabo la reacción, hipótesis poco probable, ya que no ha sido observada tal isomerización en este compuesto en presencia de otros nucleófilos más básicos.

b) Isomerización parcial catalizada por base del producto cis LXII, formado inicialmente, a su isómero trans. Esta hipótesis parece ser la más probable.

C A P I T U L O I I I

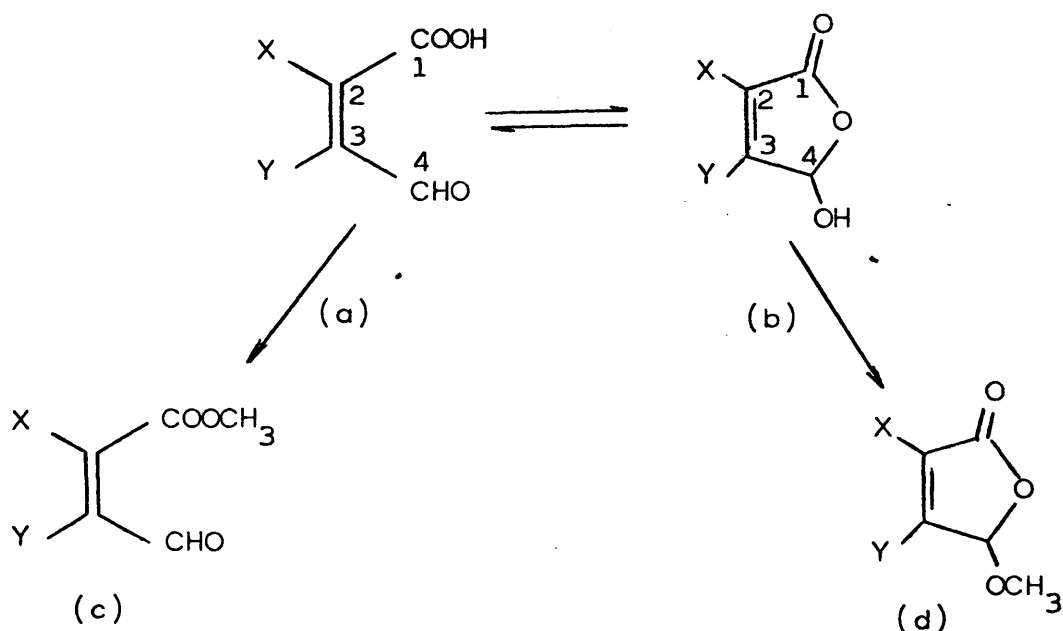
ESTRUCTURA DE LOS DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS

III. ESTRUCTURA DE LOS DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS

En los derivados 3-formilacrílicos halogenados, a la posibilidad de formas cíclicas y abiertas, y en estas últimas a la existencia de isómeros cis-trans, se superpone la isomería de posición en uno de los carbonos del doble enlace, por lo que los datos que aportan, especialmente los espectros de RMN, son de gran interés en la determinación de sus estructuras.

A. DIFERENCIACION ENTRE FORMAS CICLICAS Y ABIERTAS

En los ácidos 3-formilacrílicos, como en todos los ácidos γ -carbonílicos, existe la posibilidad de dos formas tautoméricas en equilibrio, una abierta (a) y otra cíclica (b). La presen



cia de ambas formas hace posible, operando en condiciones adecuadas, la obtención de dos tipos distintos de esteres: los esteres normales de cadena abierta (c) y los pseudoesteres cíclicos (d). Debido a dicho equilibrio $(a) \rightleftharpoons (b)$, es de gran interés el conocimiento de las características de ambos tipos de estructuras, para poder así determinar hacia cual de ellas se encuentra desplazado. En los últimos años, el estudio de la tautomería anillo-cadena se realiza mediante las técnicas espectroscópicas de UV, IR y RMN que presentan la ventaja sobre los métodos químicos de no alterar la posición de equilibrio.

La determinación de la estructura cíclica o abierta de los compuestos representados en las Tabla I - V por espectroscopía IR, la hemos efectuado teniendo en cuenta la frecuencia de las bandas carbonílicas. Así, a los compuestos que se encuentran en las Tabla I y II, por presentar la vibración de tensión del C=O entre $1760 - 1805 \text{ cm}^{-1}$, les hemos asignado la estructura cíclica de metóxi- ó hidroxilactonas α, β no saturadas, de acuerdo con los datos de la bibliografía (18) (97). La insaturación se confirma por la banda de doble enlace C=C que presentan todas ellas entre $1610 - 1625 \text{ cm}^{-1}$. La estructura abierta de los esteres y ácidos que se encuentran en las Tabla III, IV y V, se pone de manifiesto por la presencia en todos ellos de dos bandas carbonílicas, una entre $1720 - 1750 \text{ cm}^{-1}$, para el grupo ester ó ácido, y otra entre $1680 - 1720 \text{ cm}^{-1}$, para el al-

dehído. Estas frecuencias son características de estos grupos funcionales cuando se encuentran conjugados con un doble enlace C=C, cuya vibración de tensión aparece en dichos compuestos entre $1600 - 1635 \text{ cm}^{-1}$.

En los espectros de RMN, las formas cíclicas de los ácidos y ésteres 3-formilacrílicos se diferencian de las formas abiertas por los siguientes datos:

a) no presentan ningún protón de tipo aldehídico, característico de las formas abiertas, y en cambio en sus espectros aparece un protón semiacetálico, próximo a 4 τ correspondiente

al agrupamiento
$$= \underset{3}{\text{C}} - \underset{4}{\text{CH}} \begin{matrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{matrix},$$

b) la constante de acoplamiento entre el protón en C_3 y C_4 , es mucho menor que la correspondiente en una estructura abierta,

c) el protón olefínico en C_2 resuena a campo más alto que el mismo hidrógeno de las formas abiertas. Ello es consecuencia de la presencia en las formas abiertas de una nueva conjugación con el aldehído libre, y

d) en el caso de los pseudoesteres, los protones del grupo metoxilo resuenan a campo más alto que los del metoxicarbonilo de un ester normal.

El equilibrio tautómero de todos los ácidos-cis-3-formilacrílicos en disolución clorofórmica, en la que se han registrado los espectros de RMN, se encuentra muy desplazado hacia la -

forma hidroxilactónica (b), sus espectros son referibles a los de los correspondientes pseudoesteres (d), si bien, el protón de tipo semiacetálico característico de las formas cíclicas, aparece en las hidroxilactonas a τ inferior a 4. En ningún caso hemos podido detectar la presencia de la forma abierta, cuyo espectro sería referible al del ester normal cis.

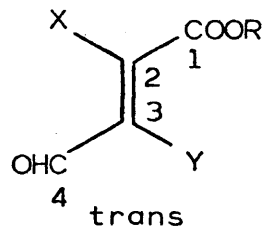
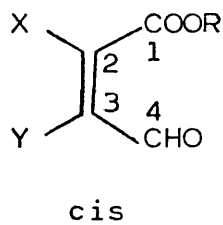
El efecto ejercido por el halógeno sobre el protón olefínico en las estructuras cíclicas es menor e incluso en algunos casos de signo contrario al encontrado en las formas abiertas. El protón semiacetálico en C_4 , por la presencia del halógeno sufre un desplazamiento hacia campo más alto, menor que el encontrado para el protón aldehídico de las formas abiertas.

B. DETERMINACION DE LA CONFIGURACION CIS-TRANS

La espectroscopía IR no es un método adecuado para la determinación de la configuración cis ó trans en los derivados 3-formilacrílicos sustituidos en uno de los carbonos del doble enlace. Si bien la frecuencia de las bandas carbonílicas y del doble enlace $C=C$ es mayor en los isómeros trans que en los correspondientes cis, la diferencia en algunos casos es pequeña, por lo que resultaría insuficiente al no existir la vibración de deformación fuera del plano de los H olefínicos, para realizar una asignación inequívoca. La espectroscopía de RMN, sin embargo, permite dicha

asignación de forma inmediata.

1. Acidos y esteres 3-formilacrílicos halogenados



X = H, Cl, Br

Y = H, Cl, Br

Aunque no disponemos de los ácidos cis en forma abierta, - ya que como hemos indicado se encuentran predominantemente en la forma hidroxilactónica, la estructura trans de los compuestos - representados en la Tabla IV ha sido asignada inequívocamente, ya que por metilación con diazometano conducen a los correspondientes esteres trans. Sus espectros de RMN son referibles en cuanto al desplazamiento químico de los protones aldehídicos y olefínicos a los de los esteres trans.

Los espectros RMN de los esteres cis y trans 3-formilacrílicos halogenados se resumen en las Tablas III y V, junto con los compuestos sin sustituir. Para la diferenciación de los isómeros cis-trans se pueden emplear los siguientes criterios:

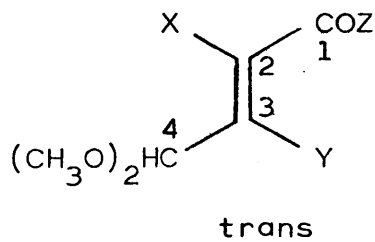
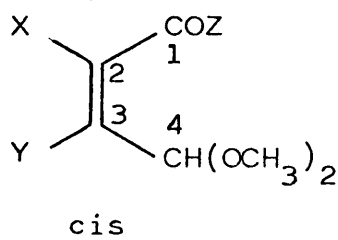
a) el desplazamiento químico del protón aldehídico, que -

por efecto de anisotropía del grupo ester, será menor en el isómero cis que en el trans,.

b) el desplazamiento químico del protón olefínico en C_3 - que debido al efecto de anisotropía del grupo ester será menor en el isómero trans que en el cis.

Si bien el criterio a), es válido para los compuestos sin sustituir y para los halogenados en el C_3 , no se puede utilizar cuando el halógeno se encuentra en posición 2, ya que en ambos isómeros el protón aldehídico resuena al mismo campo. Ello es debido al efecto que ejerce el halógeno sobre el protón aldehídico en cis que es de signo contrario al que produce en los demás casos. En este caso se utiliza el criterio b).

2. Acetales de amidas y esteres 3-formilacrílicos sustituidos



X = H, Cl, Br

Y = H, Cl, Br, OCH_3 , NR_2 , SR

Z = OCH_3 , NH_2

La determinación de la estructura cis-trans de los compuestos halogenados representados en la Tabla VI - IX, se ha realizado teniendo en cuenta para el protón acetálico el criterio - a) expuesto para el protón aldehídico, es decir, el menor desplazamiento químico del hidrógeno en C_4 en el isómero cis, por efecto de anisotropía del grupo ester o amida sobre el acetal. Hay que destacar que en este caso no existe ninguna excepción, a pesar de que el bromo en posición 2, lo mismo que ocurría en los esteres-aldehídos, tiene efecto de signo contrario sobre el protón acetálico según se encuentre situado en cis o trans con respecto al grupo acetal.

La determinación de la estructura de los 4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo 3-sustituídos, con sustituyentes distintos de los halógenos, que se encuentran en la Tabla X, se ha realizado en cuanto a la asignación cis-trans siguiendo la regla general antes expuesta. Estos sustituyentes ejercen un efecto mayor que los halógenos sobre el desplazamiento químico de los protones olefínicos y acetálicos, que además en el caso de los olefínicos es de signo contrario al provocado por los halógenos. Por ello, la asignación de las señales a cada tipo de protones no es tan fácil como en los compuestos halogenados, en los que siempre el protón olefínico correspondía a la señal a campo más bajo.

En los esteres-acetales en los que el sustituyente en C_3

es un metoxilo, se han asignado las señales que aparecen a campo más alto a los protones olefínicos, según datos encontrados en la bibliografía, para los cis y trans β -metoxiacrilatos de metilo (98). La asignación del isómero trans se confirma además por la señal 6,01 τ correspondiente al metoxilo vinílico, que por encontrarse en cis con respecto al grupo ester resuena a campo más bajo que en el isómero cis, en el cual aparece junto con COOCH_3 a 6,27 ó 6,28 τ .

Al compuesto de sustitución del bromo por piperidina se le ha asignado la estructura cis, puesto que en la bibliografía se admite que la sustitución vinílica de un halógeno por piperidina da lugar siempre a la trans-enamina, es decir, aquella en que el grupo activante y el amino se encuentran en trans. Por la naturaleza del sustituyente, la señal que aparece a 5,21 τ se asigna al protón olefínico, y por lo tanto, la señal a 3,29 τ , corresponde al protón acetálico, confirmando su estructura cis, ya que es el valor más bajo encontrado por nosotros para un protón de este tipo.

3. Benciltioacetales de esteres 3-formilacrílicos halogenados

Los espectros de RMN de los compuestos representados en la Tabla XI demuestran la naturaleza de sus grupos funcionales y determinan su estereoquímica. La presencia del grupo ester en

estos espectros se manifiesta en la serie cis por un singulete hacia 6,5 τ que integra tres protones; en la serie trans, la señal correspondiente aparece junto con los cuatro protones bencílicos hacia 6,3 τ , el grupo benciltioacetal se caracteriza por la presencia de los diez protones aromáticos hacia 2,7 - 2,8 τ , cuatro protones bencílicos y el protón del tipo $\begin{array}{c} \text{C} \begin{array}{l} \swarrow \text{S} \\ \downarrow \text{H} \\ \searrow \text{S} \end{array} \end{array}$.

El desplazamiento de este protón en C_4 , al igual que en los acetales, es el dato fundamental para la asignación de la configuración cis-trans.

Es de destacar la gran constante de acoplamiento 3-4 que presentan estos compuestos (10,3 - 11,4 Hz), que podría explicarse admitiendo una conformación predominante, debido al gran volumen del grupo.

C. DETERMINACION DE LA POSICION DEL SUSTITUYENTE

Aunque nos referiremos solamente a los derivados 3-formilacrílicos halogenados, que son los que se han estudiado con detalle, los criterios establecidos pueden ser válidos para otros tipos de sustituyentes.

La importancia de los diversos datos aportados por la espectroscopía IR y RMN para la determinación de la posición del halógeno, es distinta según se trate de formas cíclicas o abier

tas. En las formas cíclicas, el espectro IR es de gran interés para dicha determinación, por presentar una doble banda de C=O lactónico cuando existe un H en α respecto al carbonilo, y una sola banda cuando se encuentra el halógeno en esta posición. En las formas abiertas no son de gran utilidad, ya que la diferencia más notable encontrada es el desplazamiento a mayor frecuencia de la banda de C=O aldehídico provocada por el halógeno en posición 3, es decir, en α respecto de dicho grupo.

La RMN permite determinar la posición del sustituyente en las formas abiertas de forma fácil e inequívoca, basándose en la constante de acoplamiento entre el protón olefínico y el aldehídico (o acetálico), puesto que existe gran diferencia entre $J_{3,4}$ (6 - 7 Hz) para los sustituidos en C_2 , y la $J_{2,4}$ (0 - 1 Hz) encontrada en los sustituidos en el C_3 . Sin embargo, en las formas cíclicas el criterio de las constantes de acoplamiento no es tan evidente, pues si bien existe diferencia entre la constante de acoplamiento 2,4 y 3,4, ésta diferencia es solo del orden de 0,5 Hz. Por lo tanto, hay que unir este criterio al del desplazamiento químico del protón olefínico, que, en este caso, es inferior a 3 τ cuando el hidrógeno se encuentra en C_3 , y superior a 3,5 τ para el protón en C_2 .

Tabla I. Espectros RMN e IR de los pseudoesteres metílicos 3-formilacrílicos

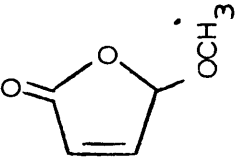
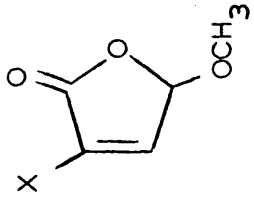
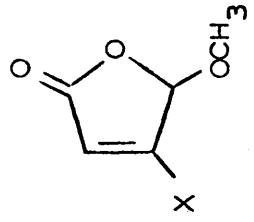
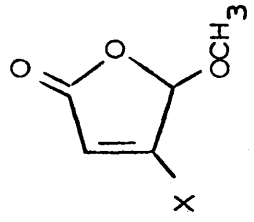
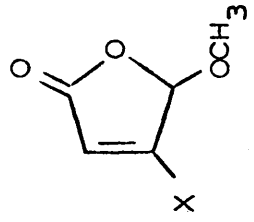
Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)				Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}$ cm ⁻¹	
	2	3	4	5	$J_{2,4}$	$J_{3,4}$	C = O	C = C
	3,76	2,76	4,11	6,43	1,3	1,3	1805 1770	1615
	-	2,69	4,18	6,42	-	1,4	1780	1615
	-	2,89	4,13	6,41	-	1,5	1790	1625
	3,54	-	4,21	6,43	1,0	-	1795 1765	1610
	3,74	-	4,26	6,44	0,9	-	1805 1770	1620

Tabla II. Espectros RMN e IR de los ácidos 3-formilacrílicos

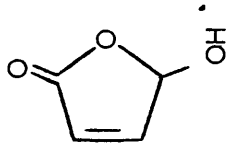
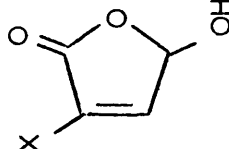
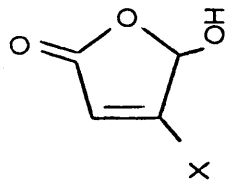
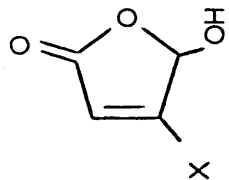
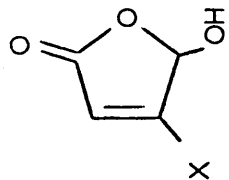
Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)					Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}_{\text{cm}^{-1}}$	
	2	3	4	OH		$J_{2,4}$	$J_{3,4}$	C=O	C=C
	3,74	2,67	3,78	4,80		1,1	1,4	1780 1760	1620
 X=Br X=Cl	-	2,64	3,85	3,85		-	1,4	1785	1625
 X = Br X = Cl	-	2,78	3,74	4,80		-	1,3	1790	1620
 X = Br X = Cl	3,60	-	3,94	4,71		0,9	-	1800 1770	1620
 X = Br X = Cl	3,76	-	3,92	4,41		0,8	-	1800 1765	1620

Tabla III. Espectros RMN e IR de los esteres-aldehído cis-3-formilacrílicos

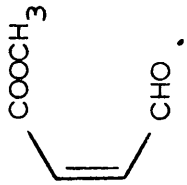
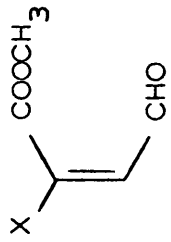
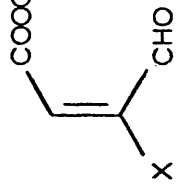
Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)					Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}_{cm^{-1}}$	
	2	3	4	5		$J_{2,4}$	$J_{3,4}$	C=O	C=C
	3,34	3,65	-0,53	6,16		1,2	7,4	1725 1680	1630
 X=Br X=Cl	-	3,13	-0,07	6,05		-	6,6	1730 1680	1600
	-	3,38	-0,17	6,06		-	6,6	1735 1685	1605
 X=Br X=Cl	2,68	-	-0,23	6,16		0,4	-	1730 1695	1600
	2,96	-	-0,44	6,17		-	-	1730 1705	1610

Tabla IV. Espectros RMN e IR de los ácidos trans-3-formilacrílicos halogenados

Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)				Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4		J _{2,4}	J _{3,4}	C=O	C=C
$\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OHC} \end{array}$ <p>X=Br</p>	-	2,79	0,06		-	6,5	1720 1685	1600
$\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OHC} \end{array}$ <p>X=Cl</p>	-	3,00	-0,07		-	6,7	1730 1690	1610
$\begin{array}{c} \text{COOH} \quad \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OHC} \end{array}$ <p>X=Cl</p>	2,54	-	0,45		-	-	1725 1720	1630

Tabla V. Espectros RMN e IR de los esteres-aldehído trans-3-formilacrílicos

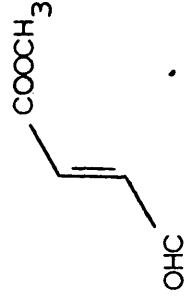
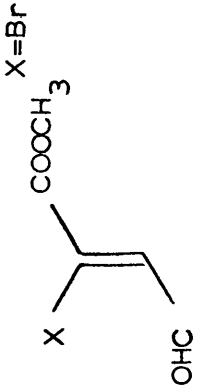
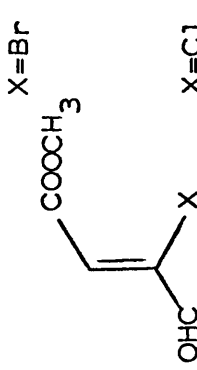
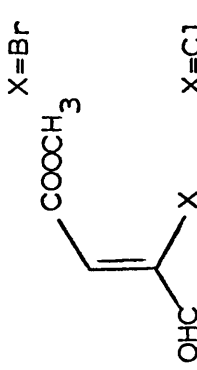
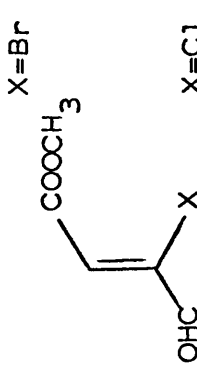
Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)					Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4	1'		J _{2,4}	J _{3,4}	C=O	C=C
	3,00	3,23	0,19	6,12		1,4	6,2	1730 1685	1635
 X=Br X=Cl	-	2,67	-0,07	6,06		-	6,7	1740 1690	1605
 X=Br X=Cl	-	2,94	-0,19	6,05		-	6,8	1750 1690	1610
 X=Br X=Cl	2,58	-	0,62	6,11		-	-	1725 1705	1615
 X=Br X=Cl	2,84	-	0,44	6,13		-	-	1740 1715	1630

Tabla VI. Espectros RMN e IR de los esteres-acetales cis 3-formilacrilicos

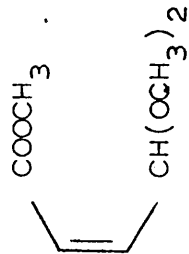
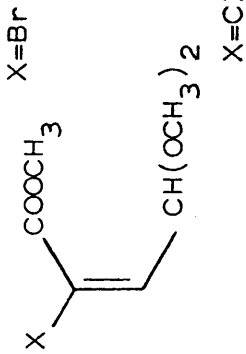
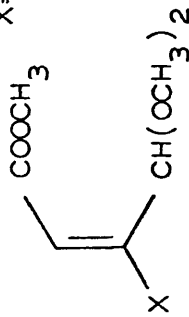
Compuesto	Desplazamiento químico (ppm)					Constantes de acoplamiento Hz		(cm ⁻¹)	
	2	3	4	1'		J _{2,4}	J _{3,4}	C=O	C=O
	4,08	3,85	4,23	6,26		0,6	6,5	1730	1650
 X=Br X=Cl	-	3,44	4,55	6,15		-	6,3	1725	1625
 X=Br X=Cl	3,44	-	4,14	6,25		0,7	-	1720	1625
	3,71	-	3,98	6,25		0,6	-	1730	1640

Tabla VII. Espectros de RMN e IR de los esteres-acetales trans-3-formilacrilicos

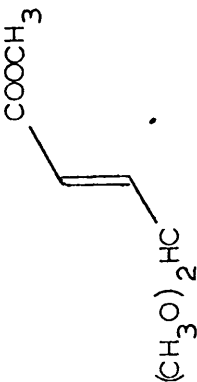
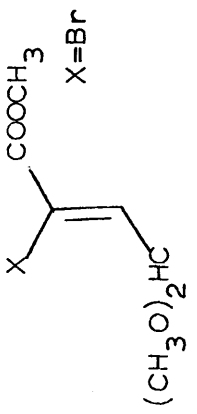
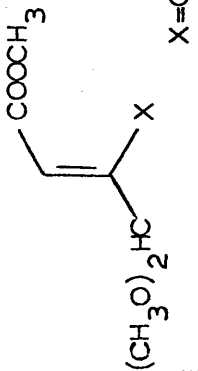
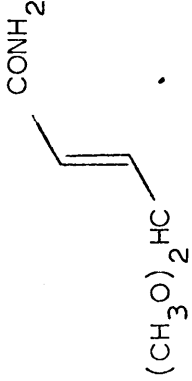
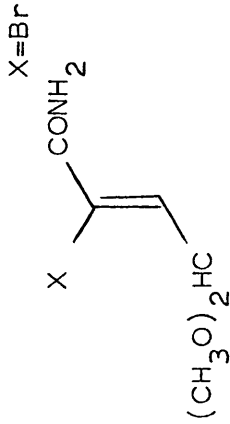
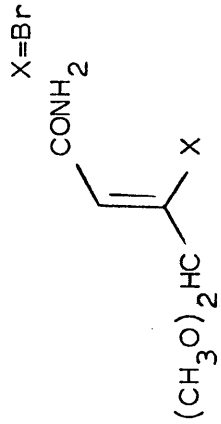
Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)					Constantes de acoplamiento Hz		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4	1'		$J_{2,4}$	$J_{3,4}$	C=O	C=C
	3,85	3,23	5,06	6,24		1,3	3,8	1730	1660
 X=Br X=Cl	-	2,75	4,81	6,14		-	6,5	1740	1630
	-	3,00	4,75	6,15		-	6,7	1740	1640
 X=Br X=Cl	3,14	-	5,11	6,21		0,9	-	1735	1645
	3,46	-	5,17	6,23		0,9	-	1740	1650

Tabla VIII. Espectros RMN e IR de las amidas-acetales 3-formilacrílicas

Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)			J, Hz	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4		C=O	C=C
$\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH(OCH}_3\text{)}_2 \end{array}$	4,02	3,90	4,38	$J_{3,4}$	1675	1625
$\begin{array}{c} \text{X=Br} \\ \\ \text{X-C(=O)-CH} \\ \\ \text{CH(OCH}_3\text{)}_2 \end{array} \quad \text{X=Cl}$	-	3,50	4,45	6,8	1690	1625
$\begin{array}{c} \text{X=Br} \\ \\ \text{X-C(=O)-CH} \\ \\ \text{CH(OCH}_3\text{)}_2 \end{array} \quad \text{X=Cl}$	-	3,72	4,29	6,9	1695	1635
$\begin{array}{c} \text{X=Br} \\ \\ \text{X-C(=O)-CH} \\ \\ \text{CH(OCH}_3\text{)}_2 \end{array} \quad \text{X=Cl}$	3,41	-	4,13	-	1685	1625
$\begin{array}{c} \text{X=Br} \\ \\ \text{X-C(=O)-CH} \\ \\ \text{CH(OCH}_3\text{)}_2 \end{array} \quad \text{X=Cl}$	3,61	-	3,92	-	1680	1630

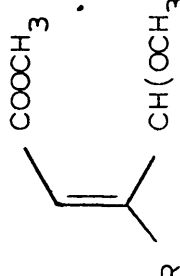
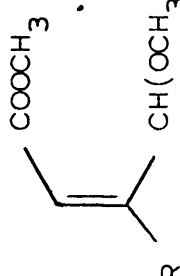
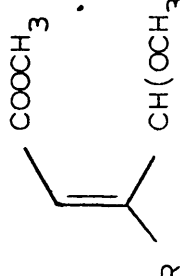
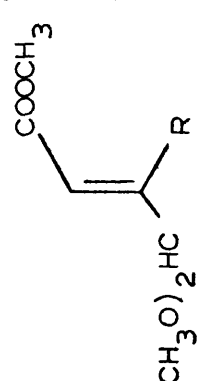
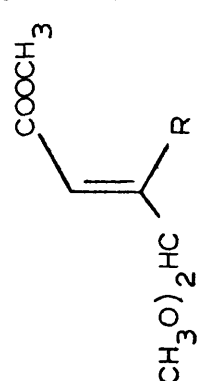
X = Cl, resultados sin publicar

Tabla IX. Espectros RMN e IR de las amidas-acetales 3-formilacrílicas

Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)			J, Hz	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4		C=O	C=C
	3,80	3,29	5,06	4,7	1685	1620
	-	2,64	4,80	6,7	1690	1640
	-	2,91	4,76	6,8	1695	1645
	3,41	-	5,15	-		

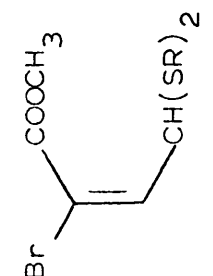
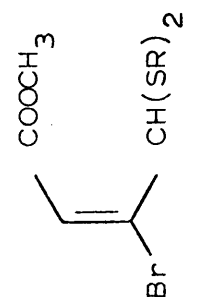
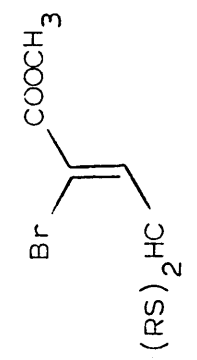
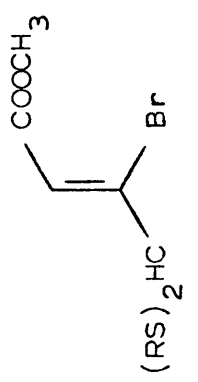
X = Cl, resultados sin publicar

Tabla X. Espectros RMN e IR de los esteres-acetales 3-formilacrilicos

Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)				$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4	1'	C=O	C=C
a)  b)  c) 	4,79	-	3,86	6,27	1720 1750	1640
	5,21	-	3,29	6,36	1730 1690 1625 1580	-
	4,44	-	3,94	6,38	1715	1585
a)  c) 	5,18	-	4,53	6,30	1725	1650
	3,75	-	4,98	6,29	1705	1585

a) R= -OCH₃ ; b) R= -NH₁₀C₅ ; c) R= -S-CH₂-H₅C₆

Tabla XI. Espectros RMN e IR de los Benciltioacetales 3-formilacrílicos

Compuesto	Desplazamiento químico τ (ppm)			J, Hz	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	
	2	3	4		C=O	C=C
	-	3,51	4,85	11,4	1730	1600
	3,84	-	3,92	-	1715	1600
	-	2,96	5,53	10,3	1730	1610
	3,43	-	5,98	-	1730	1625

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

Los análisis elementales se efectuaron en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.)

Los espectros IR se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137 y 257. Los espectros de RMN en espectrómetros Perkin-Elmer, modelos R-10 y R-12 (60 MHz). Los espectros de RMN salvo indicación en sentido contrario se han obtenido en disolución de CDCl_3 . Las bandas de absorción en IR se expresan en $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) y los espectros de RMN en valores τ (ppm), empleando T.M.S. como referencia interna.

La cromatografía gas-líquido se ha llevado a cabo en un aparato Perkin-Elmer, modelo F-11. Se han utilizado las siguientes columnas: Reoplex-400 al 4% sobre Cromosorb G; Apiezon-L al 4% sobre Cromosorb G, en columnas de 1/4" ϕ y 6 ft, empleando como gas portador nitrógeno.

Para la cromatografía en capa fina se ha usado gel de sílice Merck-G en capa de 0,25 mm. de espesor.

Para la cromatografía en capa fina preparativa se ha utilizado gel de sílice Merck F₂₅₄, en capas de 2 mm. de espesor.

I. SINTESIS DE DERIVADOS 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS

A. DERIVADOS BROMADOS

1. Derivados 2,3-dibromo-3-formilpropiónicosPseudoester metílico del ácido 2,3-dibromo-3-formilpropiónico (VI)

a) Se disuelven 18 g (0,15 moles) de pseudoester metílico del ácido 3-formilacrílico en 100 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla se coloca en un matraz de tres bocas provisto de embudo de llave y agitación, enfriando exteriormente con hielo. Se adicionan lentamente 25 g de bromo (0,15 moles) disueltos en 50 ml de tetracloruro de carbono, manteniendo la agitación hasta - decoloración total, que es muy lenta.

A una fracción de la disolución anterior se le elimina el disolvente en rotavapor a temperatura ambiente. Se obtiene un líquido viscoso, que se disuelve en metanol y que al enfriar con - una mezcla de nieve carbónica-acetona precipita un sólido blanco de p.f. 48 - 50°C.

Análisis

Calculado para $C_5H_6O_3Br_2$: C, 21,89; H, 2,18; Br, 58,38

Encontrado : C, 21,56; H, 2,11; Br, 57,80

Espectro IR (nujol) : 1810-1790 (C=O lactona)

Espectro RMN (Cl_4C) : 4,44 (d, 1H $-\text{CH}-\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$, $J=2,5$); 5,09 (d, 1H, en C_2 , $J = 6,9$); 5,55 (dd, 1H, en C_3); 6,37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

b) Cuando se realiza la adición al pseudoester formilacrílico V bajo la irradiación de una lámpara Osram HQ - 125, la decoloración tiene lugar en un tiempo mucho menor que en el caso a). Al intentar aislar el dibromopseudoester VI en las mismas condiciones del ensayo a) las constantes físicas del sólido que precipita no concuerdan con las del pseudoester metílico del ácido - 2,3-dibromo-3-formilpropiónico, sino que coinciden con las del fumarato de metilo. Su identidad se comprueba por el espectro IR y punto de fusión mixto.

c) Cuando la adición de bromo al pseudoester V se hace utilizando benceno como disolvente, y sin irradiación, la decoloración es muy rápida, y el producto que se aísla coincide en sus constantes físicas con el aislado en el ensayo a).

2,3-dibromo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (IX)

Se disuelven 8 g (0,05 moles) de 4,4-dimetoxicrotonato o isocrotonato de metilo (VII ó VIII) en 40 ml de tetracloruro de carbono y la mezcla se coloca en un matraz de tres bocas, provisto de embudo de llave y agitación, enfriando exteriormente con -

hielo. Se adicionan lentamente 8 g (0,05 moles) de bromo disueltos en 20 ml de tetracloruro de carbono, manteniéndose la agitación hasta decoloración total, que dura varios días. Por eliminación del disolvente a temperatura ambiente, se obtiene un líquido viscoso, que disuelto en metanol, precipita al enfriar con nieve carbónica-acetona, en forma de sólido blanco de p.f. 42-43°C.

Análisis

Calculado para $C_7H_{12}O_4Br_2$: C, 26,25; H, 3,75; Br, 50,00

Encontrado : C, 26,38; H, 3,71; Br, 50,11

Espectro IR (nujol) : 1740 (C=O)

Espectro RMN (Cl_4C) : 5,54 (m, 3H, en C_2 , C_3 y C_4); 6,20 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,49 (s, 3H, $-OCH_3$); 6,54 (s, 3H, $-OCH_3$).

Si la adición de bromo se realiza iluminando el matraz con una lámpara Osram HQ-125 la decoloración tiene lugar en pocas horas. Siguiendo el mismo procedimiento que en caso anterior, se aísla un sólido blanco, que coincide en sus constantes físicas con el aislado cuando la bromación se realiza en ausencia de luz.

2. Derivados 2-bromo-cis-3-formilacrílicos

Pseudoester metílico del ácido 2-bromo-3-formilacrílico (I)

A la disolución resultante de la bromación de 18 g de pseudoester V (0,15 moles) en benceno, se le añaden lentamente y con agitación enérgica 15 g de piridina; la reacción se lleva a cabo enfriando con mezcla de hielo-sal y se observa la precipitación de un sólido blanco-rasáceo (hidrobromuro de piridina). Finalizada la adición se mantiene la agitación y el enfriamiento durante 1 hora. A continuación se separa el sólido por filtración, - se lava el precipitado con benceno, se elimina el disolvente sin calentar y el producto se destila a 94-96°C/2 mm. Rendimiento - 70%.

Cuando la adición de piridina se realiza sobre la disolución del dibromopseudoester VI en tetracloruro de carbono, el rendimiento que se obtiene es del 46%.

Análisis

Calculado para $C_5H_5O_3Br$: C, 31,08; H, 2,59; Br, 41,45.

Encontrado : C, 30,98; H, 2,69; Br, 41,50.

Espectro IR, (líq) : 1780 (C=O lactona), 1615 (C=C).

Espectro RMN : 2,69 (d, 1H, olef. en C_3 , $J = 1,4$); 4,18 -
(d, 1H, $CH \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$, $J=1,4$); 6,42 (s, 3H, $-OCH_3$).

2,4-Dinitrofenilhidrazona del 2-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo (X).

Una muestra del pseudoester I por tratamiento en caliente con el reactivo 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio metanólico - ácido, da lugar a un precipitado amarillo anaranjado que recris talizado de etanol, tiene un p.f. 176-177°C. Su punto de fusión espectro RMN, así como su comportamiento en placa fina coinciden con los de la 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir - del ester XIII.

2,4-Dinitrifenilhidrazona del ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XI).

Se obtiene por reacción del pseudoester I con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/ácido sulfúrico/agua, operando - en caliente. Recristalizada en clorobenceno funde a 227°C, su - punto de fusión y comportamiento sobre capa fina coinciden con - los descritos por C. Escobar (44) y con los de la obtenida por - nosotros a partir del ácido XII, operando a temperatura ambiente con el reactivo acuoso.

Acido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XII)

Una muestra de 5 g de pseudoester 2-bromo-3-formilacrílico (I) se hidroliza con 150 ml de ácido clorhídrico 0,001 N por ca-

lefacción a reflujo durante 30 minutos. La solución se enfría, - se neutraliza con carbonato sódico, se extrae con éter el pseudo ester no hidrolizado, y a continuación se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. El ácido se extrae con éter, y los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico. Al eliminar el disolvente se obtienen 3,7 g de sólido que corresponde a un - rendimiento del 78%. El producto recristalizado de clorobenceno funde a 80-82°C.

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Br$: C, 26,81; H, 1,67; Br, 44,69

Encontrado : C, 27,11; H, 1,72; Br, 44,34

Espectro IR (nujol) : 3300 (OH), 1755 (C=O lactona), 1625 (C=C)

($CHCl_3$) : 3250 (OH), 1785 (C=O lactona), 1625 (C=C)

Espectro RMN : 2,64 (d, 1H, olef. en C_3 , $J = 1,4$); 3,85 (d,

1H, $\text{CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, $J = 1,4$); 3,85 (s, 1H, -OH).

2-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo (XIII)

A una disolución de 0,4 g (0,002 moles) de ácido 2-bromo-3-formilacrílico (XII) en éter, enfriada con hielo, se le añade con agitación una solución etérea de diazometano que contiene aproximadamente 0,001 mol de diazometano. La solución se deja 10 minutos, y a continuación se lava con una disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico, y al

eliminar el disolvente a vacío se obtiene un aceite amarillo, -
que se descompone lentamente a temperatura ambiente.

Espectro IR (liq.) : 1730-1680 (C=O), 1600 (C=C).

Espectro RMN : - 0,07 (d, 1H, ald. CHO, $J = 6,6$); 3,13 (d, 1H
olef. en C_3 , $J = 6,6$); 6,05 (s, 3H $-OCH_3$)

2,4-Dinitrofenilhidrazona

Se obtiene por reacción con solución ácida de 2,4-dinitro-
fenilhidrazina en metanol. El producto precipita en frío y rápi-
damente en forma de un sólido amarillo-anaranjado que recristali-
za de etanol, p.f. 176-177°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Br$: C, 35,38; H, 2,43; N, 15,01; Br, 21,40

Encontrado : C, 35,20; H, 2,60; N, 15,35; Br, 21,98

Espectro RMN $\left[(CD_3)_2SO\right]$: 1,03 (d, 1H, $-CH=N$, $J=10,2$); 1,14 (d,
1H aromático en C'_3); 1,58 (dd, 1H aro-
mático en C'_5); 2,07 (d, 1H aromático
en C'_6); 2,66 (d, 1H olef. en C_3 , $J=$
10,2); 6,05 (s, 3H, $-OCH_3$).

2-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XIV)

Se disuelven 38,6 g (0,2 moles) de pseudoester metílico del

ácido 2-bromo-3-formilacrílico (I) en 740 ml de metanol que contiene 7,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se mantiene en nevera de 1 - 2 semanas. La disolución se neutraliza con acetato sódico anhidro, se elimina el metanol en rotavapor a temperatura ambiente, y a continuación se extrae con éter, añadiendo la mínima cantidad de agua para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y eliminado el éter el residuo se destila a presión reducida p.e. 119-120°C/18 mm. Rendimiento 79%.

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Br$: C, 35,15; H, 4,63; Br, 33,45

Encontrado : C, 34,81; H, 4,34; Br, 33,74

Espectro IR (liq.) : 1725 (C=O), 1625 (C=C).

Espectro RMN : 3,44 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,3$); 4,55 (d, 1H CH^{O} , $J = 6,3$); 6,15 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,63 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La formación del acetal se sigue por cromatografía gas líquido, bien en columna apiezon o reoplex, comprobándose también por este método la pureza del producto obtenido.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del acetal XIV es idéntica a la del ester metílico del ácido 2-bromo-cis-

-3-formilacrílico.

Obtención de los acetales XIV + XV

Se disuelven 9,7 g (0,05 moles) de pseudoester I en 200 ml de metanol que contiene 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla se calienta a reflujo de 20 - 24 horas. Se neutraliza con acetato sódico anhidro y se trabaja como en el caso anterior. Por cromatografía gas líquido se comprueba que el producto de reacción es una mezcla del acetal cis XIV, acetal trans XV y pseudoester I, en una proporción aproximada del 45, 35 y 20%.

Hidrólisis del 2-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo XIV

Se agitan a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, 4 g de acetal XIV con 80 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. La disolución se extrae con éter, a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y finalmente con agua. Eliminado el éter la fracción no ácida pesa 0,29 g y es una mezcla de al menos tres componentes. La fase acuosa se acidula y extrae con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, eliminado el disolvente se obtienen 2,63 g de un producto que se identifica por su espectro IR y punto de fusión como ácido 2-bromo-cis-3-formilacrílico (XII). Rendimiento 90%.

3. Derivados 2-bromo-trans-3-formilacrílicos

Acido 2-bromo-trans-3-formilacrílico (XVI)

Se disuelven 16 g (0,05 moles) de dibromoacetal (IX) en 100 ml de metanol y, enfriado exteriormente con hielo, se le añaden 200 ml de potasa acuosa 1 N. Se mantiene a temperatura ambiente hasta el día siguiente, se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado, y se mantiene en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se extrae repetidas veces con éter, se secan los extractos etéreos con sulfato sódico, al eliminar el disolvente aparece un sólido. Rendimiento 85%. El producto recristalizado de clorobenceno p.f. 147-149°C. (subl.).

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Br$: C, 26,81; H, 1,67; Br, 44,69

Encontrado : C, 27,11; H, 1,91; Br, 44,32

Espectro IR (nujol) : 1725-1645 (C=O), 1600 (C=C)

(CHCl₃) : 3040 (OH), 1720-1685 (C=O), 1600 (C=C)

Espectro RMN $\left[(CD_3)_2SO\right]$: 0,6 (d, 1H, ald. CHO, J = 6,5); -
2,79 (d, 1H, olef. en C₃, J = 6,5).

2,4-Dinitrofenilhidrazona (XVII).- Se obtiene por reacción

con solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/ácido sulfúrico/agua. Recristalizada de clorobenceno p.f. 233-235°C.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_7O_6N_4Br$: C, 33,43; H, 1,96; N, 15,59; Br, 22,27

Encontrado : C, 33,71; H, 2,09; N, 15,85; Br, 22,26

Espectro RMN $\left[(CD_3)_2SO\right]$: 1,10 (d, 1H arom. en C'_3); 1,24 (d, 1H, CH=N, $J = 10,1$); 1,55 (dd, 1H arom. en C'_5); 2,0 (d, 1H arom. en C'_6); 2,27 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 10,1$).

2-Bromo-trans-3-formilacrilato de metilo (XVIII)

Método a).- A una disolución de 0,4 g (0,002 moles) de ácido XVI en éter, enfriada con hielo, se le añade con agitación una disolución etérea de diazometano (0,0015 moles). La solución se deja 10 minutos y a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico, al eliminar el disolvente a vacío se obtiene un aceite amarillo.

Espectro IR (líq.) : 1740-1690 (C=O), 1605 (C=C)

Espectro RMN : -0,07 (d, 1H ald. CHO, $J = 6,7$); 2,67 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,7$); 6,06 (s, 3H, $-COOCH_3$).

Método b).- Se hidrolizan 2,4 g (0,01 moles) de 2-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo con 50 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, calentando con agitación durante 2 horas entre 50-65°C, en atmósfera de nitrógeno. Se extrae con éter, a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente y el producto se destila p.e. 104°C/18 mm. Rendimiento 85%.

2,4-Dinitrofenilhidrazona XIX.- Se prepara por reacción del ester-aldehído con solución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol. El producto precipita rápidamente en frío; recristalizado en etanol p.f. 196-197°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Br$: C, 35,38; H, 2,43; N, 15,01; Br, 21,44

Encontrado : C, 35,21; H, 2,64; N, 15,28; Br, 21,51

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 1,12 (d, 1H arom. en C'₃); 1,26 (d, - 1H, CH=N, J = 9,1); 1,56 (dd, 1H arom. en C'₅); 1,82 (d, 1H arom. en C'₆); - 2,28 (d, 1H olef. en C'₃, J = 9,1); 6,14 (s, 3H, -COOCH₃).

2-Bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XV)

Método a).- Se disuelven 16 g (0,05 moles) de dibromoacetal (IX) en 100 ml de metanol, la disolución se enfría exteriormente con hielo, se le añaden 60 ml de potasa acuosa 1 N (0,06 moles) y se mantiene 1 hora a temperatura ambiente. Por cromatografía gas-líquido (columna reoplex) se comprueba la formación de un 22% de acetal cis y un 62% de acetal trans. Se elimina el metanol y agua, y el residuo se extrae con éter; se evapora el disolvente y el producto se destila p.e. 115-122°C/18 mm. El producto obtenido, analizado por cromatografía gas-líquido, es del 70% de riqueza en 2-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo, lo que corresponde a un rendimiento del 56%.

Método b).- Se disuelven 2 g de ácido 2-bromo-trans-3-formilacrílico en 40 ml de metanol que contiene 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta 3 horas a reflujo, se neutraliza con acetato sódico anhidro, se elimina el metanol y se extrae con éter disolviendo las sales en la mínima cantidad de agua; los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y una vez eliminado el éter, el residuo se destila p.e. 116-117°C/18 mm. Se obtienen 1,6 g (75% de rendimiento).

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Br$: C, 35,15; H, 4,63; Br, 33,45

Encontrado : C, 35,37; H, 4,65; Br, 33,72

Espectro IR (líq.) : 1740 (C=O), 1630 (C=C).

Espectro RMN : 2,75 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,5$); 4,81 (d, 1H
 $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, $J = 6,5$); 6,14 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,57
 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida por reacción del 2-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo y 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio metanólico ácido coincide con la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 2-bromo-trans-3-formilacrilato de metilo.

4. Derivados 3-bromo-cis-3-formilacrílicos

Pseudoester metílico del ácido 3-bromo-3-formilacrílico (II)

De la disolución del pseudoester metílico del ácido 2,3-dibromo-3-formilpropiónico, obtenida por el procedimiento antes descrito (pág. 111), se elimina el disolvente por destilación en baño maria. El residuo se destila con una columna de vigreux a un vacío de 1-3 mm, con lo que se consigue la eliminación total de -

ácido bromhídrico. Se obtiene un producto que cristaliza en el refrigerante y que, recristalizado de ciclohexano tiene un punto de fusión 72-74°C. Rendimiento 85%.

Análisis

Calculado para $C_5H_5O_3Br$: C, 31,08; H, 2,59; Br, 41,45

Encontrado : C, 31,22; H, 2,78; Br, 41,66

Espectro IR (nujol) : 1795-1765 (C=O lactona), 1610 (C=C)

Espectro RMN : 3,54 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 1,0$); 4,21 (d, 1H $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$, $J = 1,0$); 6,43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

2,4-Dinitrofenilhidrazona del 3-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo (XX).— A una disolución del pseudoester II en metanol, se le añade reactivo ácido de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol, al calentar a ebullición durante 10 minutos se obtiene un precipitado amarillo que recristalizado de etanol funde a 196-197°C. Su punto de fusión, espectro RMN, así como su comportamiento en capa fina coinciden con los de la 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del ester-aldehído XXIII.

2,4-Dinitrofenilhidrazona del ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico (XXI).— Se obtiene por reacción del pseudoester II con 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/ácido sulfúrico/agua, por ebu

llición durante 10 minutos. Recristalizada de clorobenceno p.f. 234°C (descomp.), su punto de fusión y comportamiento sobre capa fina coinciden con los descritos por C. Escobar (44) y con los de la obtenida por nosotros a partir del ácido XXII, operando a temperatura ambiente con el reactivo acuoso.

Acido 3-bromo-cis-3-formilacrílico (XXII)

Se hierven a reflujo durante 90 minutos 5 g de pseudoester 3-bromo-3-formilacrílico con 350 ml de ácido clorhídrico 0,1 N. La solución fría, se neutraliza con carbonato sódico y se extrae con éter para separar el pseudoester sin hidrolizar (1,3 g). La fase acuosa, acidulada con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y por eliminación del éter se obtiene un aceite difícil de cristalizar. El producto se destila a vacío y precipita con el tiempo un sólido que recristalizado de cloroformo tiene un p.f. 75-77°C. Rendimiento 82%.

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Br$: C, 26,82; H, 1,68; Br, 44,67

Encontrado : C, 26,62; H, 1,73; Br, 44,83

Espectro IR (nujol) : 3310 (OH), 1720 (C=O), 1610 (C=C)

(CHCl₃) : 3250 (OH), 1800-1770 (C=O), 1620 (C=C).

Espectro RMN : 3,60 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 0,9$); 3,94 (d, 1H $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, $J = 0,9$); 4,71 (s, OH).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona que precipita en frío con 2,4-dinitrofenilhidrazina, en medio ácido acético/ácido sulfúrico/agua, coincide con la descrita (44) cuando se hace reaccionar - en caliente el pseudoester con el mismo reactivo.

3-Bromo-cis-3-formilacrilato de metilo (XXIII)

A una disolución de 0,4 g (0,002 moles) de ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico en éter, enfriada con hielo, se le añade - con agitación, una solución etérea que contiene aproximadamente 0,001 mol de diazometano. La solución se deja 10 minutos y a - continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y des - pués con agua. Se seca sobre sulfato sódico, al eliminar el di - solvente a temperatura ambiente se obtiene un aceite amarillo - que se descompone rápidamente.

Espectro IR (líq.) : 1730-1695 (C=O), 1600 (C=C).

Espectro RMN : -0,23 (d, 1H ald. CHO, $J = 0,4$); 2,68 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 0,4$); 6,16 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$).

2,4-Dinitrofenilhidrazona XX.- Por reacción del 3-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo con disolución ácida de 2,4-dinitrofe-

nilhidrazina en metanol se obtiene en frío y rápidamente un sólido amarillo que recristalizado de etanol funde a 196-197°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Br$: C, 35,39; H, 2,43; N, 15,01; Br, 21,43

Encontrado : C, 35,30; H, 2,34; N, 14,98; Br, 21,38

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 0,72 (s, 1H CH=N); 1,17 (d, 1H arom. en C'₃); 1,52 (dd, 1H arom. en C'₅); 2,07 (d, 1H arom. en C'₆); 3,14 (s, 1H olef. en C₂); 6,25 (s, 3H, -COOCH₃).

3-Bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV)

Se disuelven 38,6 g (0,2 moles) de pseudoester metílico del ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico en 780 ml de metanol - que contiene 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se mantiene en nevera de 1-2 semanas. La disolución se neutraliza con acetato sódico anhidro, se elimina el metanol en rotavapor a temperatura ambiente, y a continuación se extrae con éter añadiendo la mínima cantidad de agua para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y eliminado -

el éter, el residuo se destila a presión reducida p.e. 123°C/18 mm. Rendimiento 78%.

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Br$: C, 35,15; H, 4,63; Br, 33,45

Encontrado : C, 35,15; H, 4,37; Br, 33,30

Espectro IR (liq.) : 1720 (C=O), 1625 (C=C).

Espectro RMN : 3,44 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 0,7$); 4,14 (d, 1H $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{O}$, $J = 0,7$); 6,25 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,54 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La formación del acetal se sigue por cromatografía gas-líquido, bien en columna apiezon o reoplex, comprobándose también por esta técnica la pureza del producto obtenido.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del ester-acetal es idéntica a la del ester metílico del ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico.

Ensayos de hidrólisis del acetal XXIV

a) La hidrólisis del ester-acetal XXIV se intenta por agitación de una muestra del compuesto (1 g) con ácido clorhídrico 0,1 N (20 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambien-

te durante varias horas. En estas condiciones se recupera prácticamente el acetal de partida XXIV.

b) Se repite el ensayo de hidrólisis con una mezcla análoga, manteniendo la temperatura entre 50-60°C durante 2-3 horas. Se extrae con éter, y de la fase etérea se extrae la fracción -ácida con bicarbonato sódico; la fase acuosa acidulada se extrae con éter, eliminado el disolvente se obtiene ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico (XXII), con un rendimiento aproximado del 50%.

La fracción neutra, según se comprueba por cromatografía gas-líquido y RMN se trata de una mezcla de pseudoester II, ester trans XXVI y ester cis XXIII.

c) Se realiza otro ensayo análogo, manteniendo la temperatura entre 70-80°C durante 1-2 horas. En estas condiciones el -producto fundamental es el ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico -XXII.

5. Derivados 3-bromo-trans-3-formilacrílicos

3-Bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXV)

a) Se disuelven 19,3 g (0,1 moles) de pseudoester metílico del ácido 3-bromo-cis-3-formilacrílico (II) en 400 ml de metanol que contiene 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. La -

mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas, o se expone a la luz solar 2 ó 3 semanas, se neutraliza con acetato sódico, se elimina el metanol en rotavapor, y a continuación se extrae con éter, añadiendo la mínima cantidad de agua para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, eliminado el disolvente el residuo se destila a presión reducida recogiendo la fracción de p.e. 118-128°C/18 mm.

La composición del destilado analizado por cromatografía gas-líquido es la siguiente: 14% de pseudoester II, 26% de acetal cis XXIV, 47% de acetal trans XXV. (38% de rendimiento sobre el producto inicial) y 13% de productos de mayor tiempo de retención.

El producto se redestila p.e. 114-116°C/14 mm.

Espectro IR (líq.) : 1735 (C=O), 1645 (C=C)

Espectro RMN : 3,14 (d, 1H olef. en C₂, J = 0,9); 5,11 (d, 1H $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{O} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, J = 0,9); 6,21 (s, 3H, -COOCH₃); 6,64 (s, 6H, -OCH₃).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del ester-acetal es idéntica a la del ester metílico del ácido 3-bromo - trans-3-formilacrílico.

b) Se disuelven 9,7 g (0,05 moles) de pseudoester II en 200 ml de metanol que contiene 2-3 ml de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Se neutraliza con acetato sódico anhidro y se trabaja como en el caso anterior. Por cromatografía gas-líquido se observa que el destilado es una mezcla de: pseudoester, acetal cis, acetal trans y otros dos productos de mayor tiempo de retención, siendo el componente fundamental el acetal cis XXIV.

3-Bromo-trans-3-formilacrilato de metilo (XXVI)

Una mezcla (12 g) de composición: 8% de pseudoester II, 25% de acetal cis XXIV y 53% de acetal trans XXV, se agita durante 2 horas 15 minutos, con 250 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, en atmósfera de nitrógeno, calentando entre 50-65°C. La disolución se extrae con éter, los extractos etéreos se lavan con bicarbonato sódico y después con agua.

La fase etérea analizada por cromatografía gas-líquido presenta la siguiente composición: 46% de 3-bromo-trans-3-formilacrilato de metilo, 30% de pseudoester II y 11% de acetal cis XXIV. Se elimina el disolvente y el residuo se destila p.e. 114-118°C/18 mm. Se obtienen 6,1 g de producto.

Espectro IR (liq.) : 1725-1705 (C=O), 1615 (C=C).

Espectro RMN : 0,62 (s, 1H ald. CHO); 2,58 (s, 1H olef. en C₂); 6,11 (s, 3H, -COOCH₃).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona XXVII del 3-bromo-trans-3-formilacrilato de metilo se obtiene por reacción con solución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol. El producto - precipita en frío y rápidamente, recristalizado de etanol p.f. 199°C.

Análisis

Calculado para C₁₁H₉O₆N₄Br: C, 35,39; H, 2,43; N, 15,01; Br, 21,43

Encontrado : C, 35,63; H, 2,57; N, 15,23; Br, 21,68

Espectro RMN [(CD₃)₂SO] : 1,08 (d, 1H arom. en C'₃); 1,47 (dd, 1H arom. en C'₅); 1,47 (s, 1H, CH=N); 1,98 (d, 1H arom. en C'₆); 2,86 (s, 1H olef. en C₂) ; 6,22 (s, 3H, -COOCH₃).

B. DERIVADOS CLORADOS

1. Derivados 2,3-dicloro-3-formilpropiónicos

Pseudoester metílico del ácido 2,3-dicloro-3-formilpropiónico
(XXVIII).

En un matraz de tres bocas, provisto de agitación y tubo de entrada de gases, se colocan 57 g (0,5 moles) de pseudoester 3-formilacrílico V y se enfría exteriormente con mezcla frigorífica, se hace pasar lentamente una corriente de cloro, manteniendo la temperatura a 0°C hasta que el aumento de peso es de 36 g. Este producto se puede emplear directamente en la preparación de los pseudoesteres formilacrílicos clorados. El producto se destila p.e. 98-105°C/ 3 mm.

Análisis

Calculado para $C_5H_6O_3Cl_2$: C, 32,43; H, 3,24; Cl, 38,37

Encontrado : C, 32,65; H, 3,47; Cl, 38,24

Espectro IR (líq.) : 1810 - 1770 (C=O)

Espectro RMN : 4,4 - 5,8 (H metínicos en C_4 , C_3 , C_2); 6,3-6,5
(-OCH₃).

2,3-Dicloro-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XXIX)

En un matraz de tres bocas provisto de agitación y tubo - de entrada de gases, se colocan 40 g (0,25 moles) de 4,4-dimeto_xicrotonato o isocrotonato de metilo y se enfría exteriormente con mezcla frigorífica, se hace pasar lentamente corriente de - cloro, manteniendo la temperatura a 0°C hasta que el aumento de peso es de 18 g. Este producto se puede emplear directamente - en la preparación del ácido 2-cloro-trans-3-formilacrílico y del 2-cloro-4,4-dimetoxicrotonato de metilo.

Espectro IR (líq.) : 1750 (C=O).

2. Derivados 2-cloro-cis-3-formilacrílicos

Pseudoester metílico del ácido 2-cloro-3-formilacrílico (III)

Se disuelven 37 g (0,2 moles) de dicloro pseudoester (XXVIII) en 200 ml de benceno y se le añade lentamente y con agitación - enérgica 17,8 g (0,25 moles) de piridina, la reacción se lleva a cabo enfriando con mezcla de hielo y sal. Finalizada la reac- ción se mantiene la agitación y el enfriamiento durante 1 hora. A continuación se separa por filtración el sólido formado, se - lava el precipitado con benceno, se elimina el disolvente sin -

calentar y se destila el producto p.e. 105-107°C/14 mm. Rendimiento 58%.

Análisis

Calculado para $C_5H_5O_3Cl$: C, 40,43; H, 3,36; Cl, 23,85

Encontrado : C, 40,70; H, 3,62; Cl, 24,03

Espectro IR (líq.) : 1790 (C=O), 1625 (C=C)

Espectro RMN : 2,89 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 1,5$); 4,13 (d, 1H $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, $J = 1,5$); 6,41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

Acido 2-cloro-cis-3-formilacrílico (XXX)

Una muestra de 5 g del pseudoester III se hidrolizan con 150 ml de ácido clorhídrico 0,001 N, por calefacción a reflujo durante 30 minutos. La solución fría, se neutraliza con carbonato sódico, se extrae con éter el pseudoester no hidrolizado y a continuación se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. El ácido se extrae con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y al eliminar el disolvente se obtienen 3,4 g de sólido que corresponde a un rendimiento del 83%. El producto se recrystaliza de cloroformo, p.f. 60 - 61°C.

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Cl$: C, 35,71; H, 2,23; Cl, 26,33

Encontrado : C, 35,85; H, 2,34; Cl, 26,61

Espectro IR (nujol) : 3300 (OH), 1755 (C=O), 1625 (C=C)

(CHCl₃) : 3290 (OH), 1790 (C=O), 1620 (C=C)

Espectro RMN : 2,78 (d, 1H olef. en C₃, J = 1,3); 3,74 (d, 1H
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{CH} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$, J = 1,3); 4,80 (s, OH).

2-Cloro-cis-3-formilacrilato de metilo (XXXI)

A una disolución de 0,4 g (0,003 moles) de ácido 2-cloro-cis-3-formilacrílico en éter, enfriada con hielo, se le añade con agitación solución etérea de diazometano que contiene aproximadamente 0,002 moles. La solución se deja 10 minutos y a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico, y al eliminar el disolvente a vacío se obtiene un aceite amarillo.

Espectro IR (líq.) : 1735 - 1685 (C=O), 1605 (C=C)

Espectro RMN : -0,17 (d, 1H ald. CHO, J = 6,6); 3,38 (d, 1H
 olef. en C₃, J = 6,6); 6,06 (s, 3H, -COOCH₃).

2,4-Dinitrofenilhidrazona.— Se obtiene por reacción con solución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol. El producto precipita en frío y rápidamente; recristalizada de etanol p.f. 171-173°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6NCl$: C, 40,18; H, 2,73; N, 17,04; Cl, 10,80

Encontrado : C, 40,21; H, 2,73; N, 17,29; Cl, 11,04.

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 0,95 (d, 1H, CH=N, $J = 9,4$); 1,18 (d, 1H, arom. en C'₃); 1,59 (dd, 1H, arom. en C'₅), 2,10 (d, 1H, arom. en C'₆); 2,87 (d, 1H olef. en C₃, $J = 9,4$); 6,11 (s, 3H, -COOCH₃).

2-Cloro-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXXII)

Se disuelven 44,7 g (0,3 moles) de pseudoester metílico del ácido 2-cloro-3-formilacrílico (III) en 900 ml de metanol que contiene 9 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se mantiene una semana en nevera. La disolución se neutraliza con acetato sódico anhidro, se elimina el metanol en rotavapor y a continuación se extrae con éter, añadiendo la mínima

cantidad de agua para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobresulfato sódico y, eliminado el éter, el residuo se destila a presión reducida p.e. 100-102°C/14 mm. Rendimiento 72%.

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Cl$: C, 43,18; H, 5,65; Cl, 18,25

Encontrado : C, 43,09; H, 5,92; Cl, 17,97

Espectro IR (líq.) : 1735 (C=O), 1630 (C=C)

Espectro RMN : 3,65 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,9$); 4,47 (d, 1H $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$, $J = 6,9$); 6,15 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,63 - (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del acetal es idéntica a la del ester metílico del ácido 2-cloro-cis-3-formilacrílico.

La formación del acetal se sigue por cromatografía gas-líquido en columna reoplex o apiezon, comprobándose también por esta técnica la pureza del producto obtenido.

Si la mezcla de reacción, en lugar de mantenerla a 0°C du-

rante una semana, se calienta a reflujo durante 16 horas, el acetal cis XXXII sigue siendo el componente principal, si - bien, aparece el acetal trans XXXIII como impureza.

3. Derivados 2-cloro-trans-3-formilacrílicos

Acido 2-cloro-trans-3-formilacrílico (XXXIV)

Se disuelven 11,6 g (0,05 moles) de dicloroacetal (XXIX) en 100 ml de metanol, enfriando exteriormente con hielo, se le añaden 140 ml de potasa acuosa 1 N (0,14 moles). Se mantiene a temperatura ambiente 24 horas, se acidula a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y se mantiene en atmósfera de nitrógeno durante algunas horas. Se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, y al eliminar el disolvente aparece un sólido. Rendimiento 81%. El producto se - recristaliza de cloroformo p.f. 133-135°C.

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Cl$: C, 35,71; H, 2,23; Cl, 26,41

Encontrado : C, 35,67; H, 2,39; Cl, 26,35

Espectro IR (nujol) : 1740-1650 (C=O), 1615 (C=C)

($CHCl_3$) : 1730-1690 (C=O), 1610 (C=C)

Espectro RMN $\left[(\text{CD}_3)_2\text{SO}\right]$: -0,07 (d, 1H ald. CHO, $J = 6,7$); -
3,00 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,7$).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona del ácido 2-cloro-trans-3-formilacrílico, se obtiene por reacción con solución de 2,4 - dinitrofenilhidrazina en ácido acético/ácido sulfúrico/agua, recristalizada de clorobenceno p.f. 227-228°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_6\text{N}_4\text{Cl}$: C,38,16; H,2,22; N,17,81; Cl,11,25

Encontrado : C,38,20; H,2,36; N,18,08; Cl,11,49

Espectro RMN $\left[(\text{CD}_3)_2\text{SO}\right]$: 1,18 (d, 1H arom. en C'_3); 1,28 (d, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, $J = 9,3$); 1,61 (dd, 1H arom. en C'_5); 2,08 (d, 1H arom. en C'_6); 2,56 (d, 1H olef. en C_3 , $J=9,3$).

2-Cloro-trans-3-formilacrilato de metilo (XXXV)

A una disolución de 0,54 g (0,004 moles) de ácido XXXIV en éter, enfriada con hielo, se le añade con agitación solución etérea de diazometano que contiene aproximadamente 0,003 moles. La solución se deja 10 minutos y a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Se seca sobre

sulfato sódico, al eliminar el disolvente a vacío se obtiene un aceite amarillo.

Espectro IR (líq.) : 1750-1690 (C=O), 1610 (C=C)

Espectro RMN : -0,19 (d, 1H ald. CHO, $J = 6,8$); 2,94 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,8$); 6,05 (s, 3H, $-COOCH_3$)

2,4-Dinitrofenilhidrazona.- Se prepara por reacción del ester aldehído con solución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol. El producto precipita en frío y rápidamente, recrista lizado de etanol p.f. 174-175°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Cl$: C, 40,36; H, 2,78; N, 17,33; Cl, 10,97.

Encontrado : C, 40,19; H, 2,74; N, 17,05; Cl, 10,77.

Espectro RMN $\left[(CD_3)_2SO\right]$: 1,17 (d, 1H arom. en C'_3); 1,22 (d, 1H, CH=N, $J = 9,4$); 1,60 (dd, 1H arom. en C'_5); 2,06 (d, 1H arom. en C'_6); 2,51 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 9,4$); 6,14 (s, 3H, $-COOCH_3$).

2-Cloro-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXXIII)

a) Se disuelven 11,6 g (0,05 moles) de dicloroacetal - (XXIX) en 100 ml de metanol, la disolución se enfría exteriormente con hielo y a continuación se añaden 90 ml de hidróxido potásico acuoso 1 N ($\text{pH} \approx 8$), se mantiene una hora a temperatura ambiente, comprobándose por cromatografía gas-líquido la formación del acetal trans. Se elimina el metanol y parte del agua y el residuo se extrae con éter, eliminado el disolvente el producto destila 108-114°C/14 mm. Rendimiento 58%.

b) Se disuelven 2,7 g de ácido 2-cloro-trans-3-formilacrílico (XXXIV) en 50 ml de metanol que contiene 0,6 ml de ácido sulfúrico concentrado, se calienta 3 horas a reflujo, se neutraliza con acetato sódico anhidro, eliminado el metanol se extrae con éter, disolviendo las sales en la mínima cantidad de agua; los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, eliminado el éter el residuo se destila p.e. 110°C/14 mm, obteniéndose 2,9 gr que corresponden a un rendimiento del 74%.

Análisis

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Cl}$: C, 43,20; H, 5,65; Cl, 18,20

Encontrado : C, 43,44; H, 5,48; Cl, 17,91

Espectro IR (líq.) : 1740 (C=O), 1640 (C=C).

Espectro RMN : 3,00 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 6,7$); 4,75 (d, 1H $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$, $J = 6,7$); 6,15 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,61 - (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

4. Derivados 3-cloro-cis-3-formilacrílicos

Pseudoester metílico del ácido 3-cloro-3-formilacrílico (IV)

a) Se añaden 100 ml de metanol sobre 46,2 gr (0,25 moles) de pseudoester metílico del ácido 2,3-dicloro-3-formilpropiónico, se deja la mezcla de reacción 5-8 horas a temperatura ambiente, comprobándose por cromatografía gas-líquido la desaparición del pseudoester de partida. Se elimina el metanol en rotavapor y a continuación se calienta 3 horas a 170-180°C. El residuo se destila a presión reducida. Rendimiento 68%.

Se destila de nuevo una muestra para análisis, p.e. 94°C/14 mm. El producto puro solidifica, recristalizado de ciclohexano p.f. 43-44°C.

Análisis

Calculado para $C_5H_5O_3Cl$: C, 40,40; H, 3,36; Cl, 23,90

Encontrado : C, 40,45; H, 3,34; Cl, 23,79

Espectro IR (nujol) : 1805-1770 (C=O lactona), 1620 (C=C)

Espectro RMN : 3,74 (d, 1H olef. en C₂, J = 0,9); 4,26 (d, 1H.
 $\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{smallmatrix}$, J = 0,9); 6,44 (s, 3H, -OCH₃).

b) Se calientan a 180-220°C durante 5 horas 46,2 g (0,25 moles) de dicloropseudoester (XXVIII). Por cromatografía gas-líquido se observa la disminución del pseudoester diclorado y la formación del pseudoester 3-cloro-3-formilacrílico. El producto sufre una notable polimerización. El residuo se destila a presión reducida. Rendimiento 28%.

Acido 3-cloro-cis-3-formilacrílico (XXXVI)

Se hierven a reflujo durante 90 minutos 5 g de pseudoester 3-cloro-3-formilacrílico con 250 ml de ácido clorhídrico - 0,01 N. La solución fría, se neutraliza con carbonato sódico, se extrae con éter para separar el pseudoester sin hidrolizar (1,8 g). De la fase acuosa acidulada con ácido clorhídrico concentrado, se extrae el ácido con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y por eliminación del éter se obtiene un aceite. El producto se destila a vacío, p.e. 103°C/4 mm. Rendimiento 62%.

Análisis

Calculado para C₄H₃O₃Cl : C, 35,71; H, 2,23; Cl, 26,33

Encontrado : C, 35,47; H, 2,38; Cl, 26,19

Espectro IR (líq.) : 3360 (OH), 1760 (C=O), 1620 (C=C)

(CHCl₃): 3250 (OH), 1800-1765 (C=O), 1620 (C=C)

Espectro RMN : 3,76 (d, 1H olef. en C₂, J = 0,8); 3,92 (d, -
1H, $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, J = 0,8); 4,41 (s, 1H, -OH).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona que precipita en frío con el reactivo 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio ácido acético/ácido sulfúrico/agua coincide con la descrita cuando se hace reaccionar en caliente el pseudoester con el mismo reactivo.

3-Cloro-cis-3-formilacrilato de metilo (XXXVII)

A una disolución de 0,3 g (0,002 moles) de ácido 3-cloro-cis-3-formilacrílico en éter, se le añade, enfriando con hielo y con agitación, una solución etérea de diazometano que contiene aproximadamente 0,001 mol. La solución se deja 10 minutos y a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico, después con agua y se seca sobre sulfato sódico. Al eliminar el disolvente a temperatura ambiente se obtiene un aceite amarillo, que se descompone rápidamente.

Espectro IR (líq.) : 1730-1705 (C=O), 1610 (C=C).

Espectro RMN : -0,44 (s, 1H ald. CHO); 2,96 (s, 1H olef. en C₂)
6,17 (s, 3H, -COOCH₃).

2,4-Dinitrofenilhidrazona.- Por reacción del 3-cloro-cis-3-formilacrilato de metilo, con disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina en metanol se obtiene en frío y rápidamente un sólido que recristalizado de etanol funde a 183-186°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Cl$: C, 40,19; H, 2,74; N, 17,05; Cl, 10,77

Encontrado : C, 39,98; H, 2,62; N, 16,81; Cl, 11,05

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 0,60 (s, 1H, CH=N); 1,13 (d, 1H arom. en C'₃); 1,52 (dd, 1H arom. en C'₅); 2,06 (d, 1H arom. en C'₆); 3,35 (s, 1H olef. en C₂); 6,22 (s, 3H, -COOCH₃).

3-Cloro-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXXVIII)

Se disuelven 29,7 g (0,2 moles) de pseudoester metílico - del ácido 3-cloro-cis-3-formilacrílico en 600 ml de metanol que contiene 6 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. La disolución se neutraliza con acetato sódico anhidro, se elimina el metanol y a continuación se extrae con éter, añadiendo la mínima cantidad de agua - para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y eliminado el disolvente el residuo se destila a -

presión reducida p.e. 103-106°C/14 mm. Rendimiento 75%.

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Cl$: C, 43,20; H, 5,65; Cl, 18,20.

Encontrado : C, 43,50; H, 5,88; Cl, 18,24

Espectro IR (líq.) : 1730 (C=O), 1640 (C=C)

Espectro RMN : 3,71 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 0,6$); 3,98 (d, 1H $\text{CH} \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$, $J = 0,6$); 6,25 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,54 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La formación del acetal se sigue por cromatografía gas-líquido, bien columna apiezon o reoplex, comprobándose por esta técnica la pureza del compuesto.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del ester-acetal es idéntica a la del ester metílico del ácido 3-cloro-cis-3-formilacrílico.

5. Derivados 3-cloro-trans-3-formilacrílicos

3-Cloro-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXXIX)

Se disuelven 24,4 g (0,16 moles) de pseudoester metílico del ácido 3-cloro-3-formilacrílico en 480 ml de metanol que -

contienen 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas, se neutraliza con acetato sódico, se elimina el metanol en rotavapor, y a continuación se extrae con éter, añadiendo la mínima cantidad de agua para disolver las sales presentes; la fase acuosa se extrae repetidas veces con éter, los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato sódico, eliminado el disolvente el residuo se destila a presión reducida p.e. 105-112°C/18 mm. Rendimiento 68%. El producto se rectifica p.e. 114-116°C/18 mm.

Análisis

Calculado para $C_7H_{11}O_4Cl$: C, 43,20; H, 5,65; Cl, 18,20

Encontrado : C, 42,92; H, 5,61; Cl, 18,38

Espectro IR (líq.) : 1740 (C=O), 1650 (C=C)

Espectro RMN : 3,46 (d, 1H olef. en C_2 , $J = 0,9$); 5,17 (d, 1H, $\text{CH} \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{smallmatrix}$, $J = 0,9$); 6,23 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,66 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

La 2,4-dinitrofenilhidrazona obtenida a partir del ester - acetal es idéntica a la del ester metílico del ácido 3-cloro-trans -3-cloroformilacrílico.

Acido 3-cloro-trans-3-formilacrílico (XL)

Se agitan a temperatura ambiente 9,8 g (0,05 moles) de 3-

cloro-4,4-dimetoxicrotonato de metilo con 75 ml de hidróxido - potásico acuoso 1 N durante 3 horas; al cabo de este tiempo el producto se encuentra en disolución. La disolución se acidula a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se mantiene en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se extrae repetidas veces con éter, se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico, al eliminar el disolvente aparece el sólido en forma cristalina. Rendimiento 85%. El producto recristalizado de benceno tiene un p.f. 93-95°C.

Análisis

Calculado para $C_4H_3O_3Cl$: C, 35,71; H, 2,23; Cl, 26,33

Encontrado : C, 35,86; H, 2,38; Cl, 26,57

Espectro IR (nujol) : 1715-1690 (C=O), 1630 (C=C)

($CHCl_3$) : 1725-1720 (C=O), 1630 (C=C).

Espectro RMN $\left[(CD_3)_2SO\right]$: 0,45 (s, 1H ald. CHO); 2,54 (s, 1H olef. en C_2).

2,4-Dinitrofenilhidrazona.— Se obtiene por reacción con solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido acético/ácido sulfúrico/agua; recristalizada de ácido acético funde a 229-230°C.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_7O_6N_4Cl$: C, 38,16; H, 2,22; N, 17,81; Cl, 11,25

Encontrado : C, 38,41; H, 2,43; N, 17,51; Cl, 11,58

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 1,06 (d, 1H arom. en C'₃); 1,40 (dd, 1H arom. en C'₅); 1,45 (s, 1H, CH=N); 1,98 (d, 1H arom. en C'₆); 3,22 (s, 1H olef. en C₂).

3-Cloro-trans-3-formilacrilato de metilo (XLI)

Método a). A una disolución de 0,6 g (0,004 moles) de ácido 3-cloro-trans-3-formilacrílico en éter, enfriada con hielo, se le añade con agitación solución etérea de diazometano que contiene aproximadamente 0,003 moles. La solución se deja 10 minutos y a continuación se lava con disolución de bicarbonato sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico, al eliminar el disolvente a temperatura ambiente se obtiene un aceite - amarillo.

Espectro IR (líq.) : 1740-1715 (C=O), 1630 (C=C).

Espectro RMN : 0,44 (s, 1H ald. CHO); 2,84 (s, 1H olef. en C₂); 6,13 (s, 3H, -COOCH₃).

Método b). Se agitan 3,9 g (0,02 moles) de 3-cloro-4,4-dimetoxicrotonato de metilo con 80 ml de ácido clorhídrico - 0,1 N, durante 3 horas, en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 45-55°C. Se extrae con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente y el producto se destila, p.e. 90-95°C/18 mm. Rendimiento 70%.

2,4-Dinitrofenilhidrazona.- Se obtiene por reacción con disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en medio ácido y recristalizada de etanol tiene un p.f. 211-212°C.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_9O_6N_4Cl$: C, 40,19; H, 2,74; N, 17,05; Cl, 10,77

Encontrado : C, 40,37; H, 2,94; N, 17,22; Cl, 10,95

Espectro RMN $[(CD_3)_2SO]$: 1,11 (d, 1H arom. en C'₃); 1,45 (s, 1H, CH=N); 1,50 (dd, 1H arom. en C'₅)
2,01 (d, 1H arom. en C'₆); 3,19 (s, 1H olef. en C₂); 6,39 (s, 3H, -COOCH₃).

II. COMPORTAMIENTO DE LOS ACETALES 3-FORMILACRILICOS HALOGENADOS FRENTE A REACTIVOS NUCLEOFILOS.

A. REACCION CON METOXIDO

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con hidróxido potásico en metanol

2-Bromo-3,4,4-trimetoxibutirato de metilo (XLII)

a) Se disuelven 2,4 g (0,01 moles) de 2-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenosato de metilo (XIV) en 24 ml de metanol y se le añaden 3 ml de hidróxido potásico metanólico 0,86 N (0,0025 moles). A los 90 minutos de reacción se comprueba por cromatografía gas-líquido la formación de dos nuevos compuestos de tiempos de retención 13,8 (A) y 15,4 (B) minutos (columna apiezon, 150°C, 0,6 Kg/cm² Nitrógeno), y la presencia de acetal de partida. La mezcla se mantiene 24 horas a temperatura ambiente al cabo de las cuales la reacción es total, siendo la composición de la mezcla 45 y 55% de los compuestos A y B respectivamente. Se elimina el metanol en rotavapor y el residuo se extrae con éter; eliminado el disolvente el producto se destila p.e. 130°C/14 mm. Rendimiento 84%.

b) A 2,4 g (0,01 moles) del acetal XIV disueltos en 24 ml de metanol se le añaden 12 ml de hidróxido potásico metanólico (0,01 moles). A los 90 minutos de reacción se comprueba por cromatografía gas-líquido la desaparición del acetal de partida y la formación de los productos A y B en la proporción del 45 y 55% respectivamente. La solución se mantiene a temperatura ambiente 24 horas al cabo de las cuales la proporción de los productos A y B es la misma. Operando con esta mezcla como en el caso a) el rendimiento es solo del 18%.

La mezcla resultante de las operaciones anteriores se redestila p.e. 127°C/14 mm.

Análisis

Calculado para $C_8H_{15}O_5Br$: C, 35,43; H, 5,57; Br, 29,50

Encontrado : C, 35,63; H, 5,67; Br, 29,24

Se ensayó la separación de los compuestos A y B por cromatografía sobre capa fina, utilizando como eluyente benceno; no se consiguió una separación completa, si bien, la fracción de mayor R_f está notablemente enriquecida en el compuesto B.

Se consigue la separación completa de los compuestos A y B por cromatografía gas-líquido preparativa, utilizando una columna de sílica SE-30 de 2 m., a 130°C y 1 Kg/cm². Cromatógrafo F-21, Perkin-Elmer.

Compuesto A

Espectro IR (líq.) : 1750 (C=O)

Espectro RMN : 5,38 (d, 1H, J = 4,5); 5,55 (d, 1H, J = 6,7);
6,20 (s, 3H, -COOCH₃); 6,43 , 6,47 y 6,52 (3s,
-OCH₃).

Compuesto B

Espectro IR (líq.) : 1750 (C=O).

Espectro RMN : 5,44 (d, 1H, J = 5,1); 5,62 (d, 1H, J = 6,4);
6,21 (s, 3H, -COOCH₃); 6,43, 6,51 y 6,57 (3s,
-OCH₃).

Cuando se realizan los ensayos a) y b) con el 2-bromo-
trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (XV) se llega al mismo
resultado que en el isómero cis.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenatos de metilo
con hidróxido potásico en metanol

4,4-Dimetoxibutinoato de metilo (XLIII)

A una muestra de 5 g de una mezcla de la siguiente compo-
sición: 65% (0,013 moles) de 3-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de -

metilo (XXV), 16% de 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) y 8% de pseudoéster metílico del ácido 3-bromo-3-formilacrílico (II), disuelta en 50 ml de metanol se le añaden 18 ml de hidróxido potásico metanólico (0,015 moles). Transcurridos 10 minutos se elimina el metanol en rotavapor y se extrae repetidas veces con éter. Eliminado el disolvente el residuo se destila p.e. 90-93°C/14 mm. Rendimiento 94% (referido al acetal XXV).

Análisis

Calculado para $C_7H_{10}O_4$: C, 53,16; H, 6,37

Encontrado : C, 53,18; H, 6,47

Espectro IR (líq.) : 2255 ($C \equiv C$), 1725 ($C=O$)

Espectro RMN (CCl_4) : 4,82 (s, 1H, $CH \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \end{smallmatrix}$); 6,24 (s, 3H, $-COOCH_3$)
6,65 (s, 6H, $-OCH_3$).

Reacción del 4,4-dimetoxibutinoato de metilo con hidróxido potásico en metanol

Se disuelven 0,48 g (0,002 moles) del compuesto acetilénico XLIII en 5 ml de metanol, se le añaden 2,38 ml de hidróxido potásico metanólico (0,002 moles). Por cromatografía gas-líquido se observa que a los 10 minutos desaparece prácticamente el

compuesto acetilénico, apareciendo los compuestos XLVI, XLIV y XLV (de tiempos de retención 7,8; 8,4 y 9,0 minutos, columna - apiezon, 150°C, 0,6 Kg/cm²), que se encuentran aproximadamente en la relación 1:2:3. Transcurridos 2 días a temperatura ambiente la relación en que se encuentran dichos compuestos es 2:1:3. Cuando la mezcla se abandona un mes la proporción en que aparecen es 10:3:3. Los compuestos se identifican por RMN.

3,4,4-trimetoxi-2-butenosatos de metilo (XLIV + XLV)

A una disolución metanólica al 10% de 4,8 g (0,02 moles) de 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) se le añaden 24 ml de hidróxido potásico metanólico (0,02 moles) y el curso de la reacción se sigue por cromatografía gas-líquido. A los 15 minutos de reacción aparecen los dos isómeros geométricos del 3,4,4-trimetoxi-2-butenosato de metilo de tiempos de retención 8,4 y 9,0 minutos (Compuestos XLIV y XLV respectivamente). El compuesto XLIV aparece en mayor proporción que el XLV, pero el compuesto fundamental es el acetal bromado de partida. Transcurridos 90 minutos, el compuesto trans XLIV es el que se encuentra en mayor proporción. La reacción se da por finalizada a los 3 días, se filtra el precipitado, se elimina el metanol en rotavapor y se extrae con éter, eliminado el disolvente se obtiene una mezcla del 60% del compuesto trans XLIV y 40%

del cis XLV, el acetal de partida aparece como una pequeña im pureza. La mezcla se destila p.e. 110-114°C/14 mm. Rendimiento 85%.

Análisis

Calculado para $C_8H_{14}O_5$: C, 50,51; H, 7,41

Encontrado : C, 50,30; H, 7,60

Los dos isómeros XLIV y XLV se separan por cromatografía sobre capa fina empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo-metanol (85:15) y desarrollando las placas repetidas veces. La fracción de mayor R_f corresponde al compuesto trans XLIV y la de R_f menor al cis XLV.

Compuesto trans XLIV

Espectro IR (líq.) : 1725 (C=O), 1650 (C=C).

Espectro RMN : 4,53 (s, 1H, $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \end{smallmatrix}$); 5,18 (s, 1H olef. en C_2);
6,01 (s, 3H, =C-OCH₃); 6,30 (s, 3H, -COOCH₃);
6,64 (s, 6H, -OCH₃).

Compuesto cis XLV

Espectro IR (líq.) : 1720 (C=O), 1640 (C=C)

Espectro RMN : 3,86 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$); 4,79 (s, 1H olef. en C_2);
6,27 , 6,28 (2s, 6H, $-\text{COOCH}_3$ y $=\text{C}-\text{OCH}_3$); 6,52
(s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

3,3,4,4-Tetrametoxibutirato de metilo (XLVI)

Se disuelven 4,8 g (0,02 moles) de 3-bromo-4,4-dimetoxi-isocrotonato de metilo en 48 ml de metanol y a continuación se le añaden 48 ml de hidróxido potásico metanólico (0,04 moles). Se abandona la mezcla de reacción durante 7 días a temperatura ambiente. Si se sigue la reacción por cromatografía gas-líquido, se observa a los 30 minutos la aparición de un compuesto - de tiempo de retención 7,8 minutos además de los productos XLIV y XLV, hay que hacer notar que en este caso la proporción del - compuesto XLIV es menor que la del XLV. A los 2 días el compuesto mayoritario es el de tiempo de retención 7,8 minutos (columna apiezon, 150°C, 0,6 Kg/cm²). Al cabo de 7 días este compuesto se puede considerar prácticamente el único componente de la mezcla. Se elimina el metanol en rotavapor, se extrae con éter, eliminado el disolvente el producto se destila p.e. 106-110°C/14 mm. Rendimiento 33%.

Análisis

Calculado para $C_9H_{18}O_6$: C, 48,63; H, 8,16

Encontrado : C, 48,37; H, 8,25

Espectro IR (líq.) : 1745 (C=O)

Espectro RMN : 5,57 (s, 1H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$); 6,31 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); -
6,49 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$); 6,64 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$); 7,27
(s, 2H en C_2).

2,4-Dinitrofenilhidrazona (XLVIII).- Se obtiene por reacción con solución metanólica ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina. El producto recristalizado de acetato de etilo p.f. 253-254°C.

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{14}O_{10}N_8$: C, 41,64; H, 2,87; N, 22,85

Encontrado : C, 41,69; H, 2,76; N, 23,03.

Eliminación de metanol en el 3,3,4,4-tetrametoxibutirato de metilo.- Se calientan 2,22 g de compuesto tetrametoxilado XLVI durante 3 horas a 170-180°C en presencia de bisulfato potásico fundido. A continuación se destila el residuo p.e. 117-120°C/16 mm. Se obtiene el 3,4,4-trimetoxiisocrotonato de metilo (XLV) con un rendimiento del 77%.

3-Oxo-4,4-dimetoxibutirato de metilo (XLVII)

Se agitan a temperatura ambiente durante 2 días 2,22 g - (0,01 moles) del producto tetrametoxilado XLVI con 40 ml de ácido sulfúrico 1 N. Se extrae con éter, se secan los extractos etéreos sobre sulfato sódico, se elimina el disolvente y el residuo se destila p.e. 104°C/14 mm. Rendimiento 78%.

Análisis

Calculado para $C_7H_{12}O_5$: C, 47,72; H, 6,86

Encontrado : C, 47,84; H, 7,03

Espectro IR (líq.) : 1740-1765 (C=O).

Espectro RMN : 5,41 (s, 1H, CH^{O}); 6,25 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,40 (s, 2H en C_2); 6,57 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$).

B. REACCION CON AMONIACO

Método general de amonólisis

El ester acetal bromado (2,4 g., 0,01 moles) se agitan a temperatura ambiente con 30 ml de amoníaco acuoso concentrado, hasta disolución total. El tiempo de reacción oscila entre 15-

45 minutos. Una vez disuelto se elimina parte del amoníaco en rotavapor a temperatura ambiente, a continuación se extrae con cloroformo, y se concentra en rotavapor, la disolución concentrada se seca y eliminado el disolvente se obtiene la amida, - bien en forma de aceite o cristalina.

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con amoníaco acuoso

2-Bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenamida (IL)

Rendimiento 67%. Recristalizada de ciclohexano p.f. 69-71°C.

Análisis

Calculado para $C_6H_{10}O_3NBr$: C, 32,14; H, 4,49; N, 6,24; Br, 35,68

Encontrado : C, 32,41; H, 4,73; N, 6,50; Br, 35,94

Espectro IR (nujol) : 3410, 3310, 3250 (NH); 1670, 1620, 1605

(CONH₂, C=C).

(CHCl₃) : 3525, 3485, 3415 (NH); 1690 (C=O); 1625

(C=C); 1575 (def. NH).

Espectro RMN : 3,50 (d, 1H olef. en C₃, J = 6,8); 4,45 (d, 1H,

$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$, J = 6,8); 6,61 (s, 6H, -OCH₃).

2-Bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenamida (L)

Rendimiento 55%. Recristalizada de ciclohexano p.f. 93-95°C.

Análisis

Calculado para $C_6H_{10}O_3NBr$: C, 32,14; H, 4,49; N, 6,24; Br, 35,68

Encontrado : C, 32,40; H, 4,73; N, 6,48; Br, 35,61

Espectro IR (nujol) : 3405, 3240 (NH); 1700, 1680, 1640, 1610

(CONH₂, C=C).

(CHCl₃) : 3525, 3485, 3415 (NH); 1690 (C=O); 1640

(C=C); 1575 (def. NH).

Espectro RMN : 2,64 (d, 1H olef, en C₃, J = 6,7); 4,80 (d, 1H,

$\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$, J = 6,7); 6,58 (s, 6H, -OCH₃).

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con amoníaco acuoso

3-Bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenamida (LII)

Rendimiento 70%. Recristalizada de benceno p.f. 104-106°C.

Análisis

Calculado para $C_6H_{10}O_3NBr$: C, 32,14; H, 4,49; N, 6,24; Br, 35,68

Encontrado : C, 31,89; H, 4,42; N, 6,16; Br, 35,53

Espectro IR (nujol): 3400, 3180 (NH); 1705, 1630 (CONH₂, C=C),

(CHCl₃): 3535, 3495, 3420 (NH); 1685 (C=O); -
1625 (C=C); 1590 (def. NH).

Espectro RMN : 3,41 (s, 1H olef. en C₂); 4,13 (s, 1H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$);
6,51 (s, 6H, -OCH₃).

4,4-Dimetoxibutinamida (LIII)

Se obtiene a partir del 3-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXV) en las condiciones descritas para la amonólisis, limitando el tiempo de reacción a 10 minutos. Rendimiento 40%. Recristalizada de benceno-ciclohexano p.f. 47°C.

Análisis

Calculado para C₆H₉O₃N : C, 50,34; H, 6,33; N, 9,78

Encontrado : C, 50,59; H, 6,52; N, 9,75

Espectro IR (nujol) : 3390, 3290, 3190 (NH); 2250 (C \equiv C); -
1675 (C=O); 1620 (def. NH).

(CHCl₃) : 3530, 3495, 3410 (NH); 2250 (C \equiv C); -
1680 (C=O); 1585 (def. NH).

Espectro RMN : 4,72 (s, 1H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$); 6,58 (s, 6H, -OCH₃). ,

C. REACCION CON PIPERIDINA

1. Reacción de los 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con piperidina

a) Se disuelven 1,2 g (0,005 moles) de 2-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XIV) en 12 ml de benceno y se le añade a temperatura ambiente 0,85 g (0,01 moles) de piperidina, se observa la precipitación del hidrobromuro de piperidina. Eliminados la sal y el disolvente, en el espectro RMN de la mezcla de reacción se comprueba que el acetal bromado de partida XIV se ha isomerizado al trans XV, ya que aparecen todas las señales correspondientes; también se observa la presencia de dos dobletes a 5,52 y 5,63 τ ($J = 3,2$ y $5,3$) correspondientes a dos nuevos compuestos cuya separación y purificación se ha intentado por cromatografía sobre capa fina preparativa. En las condiciones ensayadas se ha conseguido solamente, aunque no totalmente puro, la separación de uno de los productos.

Espectro RMN : 5,63 (d, 1H, $J = 5,3$); 6,23 (s, $-\text{COOCH}_3$); 6,68 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,25-6,65 (m); 7,4 (m, 8H, CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$); 8,5 (m, 12H, $-\text{CH}_2-$).

También se ha llevado a cabo la reacción en metanol y sin disolvente. Eliminados la sal y el disolvente, el espectro IR

demuestra que el curso de la reacción es igual en todos los casos.

b) Cuando se efectúa la reacción con el isómero trans XV, en las mismas condiciones del ensayo (a), la mezcla de reacción es idéntica a la obtenida a partir del isómero cis.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo con piperidina

3-(N-piperidil)-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (LVI)

a) Se disuelven 2,4 g (0,01 moles) de 3-bromo-4,4-dimetoxiisocrotonato de metilo (XXIV) en 24 ml de benceno, se le añade 1,7 g (0,02 moles) de piperidina. Transcurridas varias horas a temperatura ambiente, por eliminación de la sal y del disolvente se obtiene un aceite de difícil purificación.

Espectro IR (líq.) : 1730, 1690, 1625 y 1580 (enaminoéster).

Espectro RMN : 3,29 (s, 1H, $\text{CH}^{\text{O}}_{\text{O}}$); 5,21 (s, 1H olef. en C_2); 6,36 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$); 6,51 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,50-6,80 (m, $-\text{CH}_2-\text{N}-$); 8,4 (m, 6H, $-\text{CH}_2$).

Cuando la reacción se efectúa sin disolvente, transcurre con gran rapidez, observándose un fuerte desprendimiento de ca

lor, siendo el producto final el mismo. Si la reacción se lleva a cabo con defecto de piperidina por RMN y cromatografía gas-líquido se comprueba la presencia del producto de partida (XXIV).

b) Realizando la reacción con el 3-bromo-4,4-dimetoxicrotonato de metilo (XXV), en las mismas condiciones que su isómero cis, se obtiene el mismo producto final, siendo el curso de la reacción totalmente análogo al descrito en el apartado (a). Cuando la proporción molar de piperidina-acetal es menor de 2, por RMN y cromatografía gas-líquido se comprueba la presencia del acetal XXV de partida.

D. REACCION CON BENCILMERCAPTANO

1. Reacción de los 2- y 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo con bencilmercaptano

2-Bromo-4,4-di(benciltio)-2-butenos de metilo

a) Se disuelven 1,2 g (0,005 moles) de 2-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (XIV) en 20 ml de benceno anhidro, se le añaden 1,24 g (0,01 moles) de bencilmercaptano, y la reacción se abandona 12 días a temperatura ambiente. Por cromatografía

tografía gas-líquido se comprueba que el acetal de partida no ha reaccionado.

La mezcla se calienta a reflujo 4-5 horas, al cabo de las cuales, se observa que la mayor parte del acetal ha reaccionado, siendo la composición del acetal que queda sin reaccionar - 75% de cis XIV y 25% de trans, mientras que el de partida era - 95% de cis y 5% de trans. Después de 12 horas de reflujo los acetales han desaparecido, se elimina el benceno y el residuo que representa un rendimiento cuantitativo en tioacetales, está formado por dos compuestos que se separan por cromatografía sobre capa fina, utilizando como eluyente una mezcla de benceno-éter etílico (9,5:0,5).

El compuesto de mayor Rf se encuentra en una proporción - del 36% y el de menor Rf en un 64%.

2-Bromo-cis-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo (LIX), compuesto de mayor Rf.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{19}O_2BrS_2$: C, 53,90; H, 4,52; Br, 18,89; S, 15,10

Encontrado : C, 53,67; H, 4,80; Br, 18,90; S, 15,09

Espectro IR (líq.) : 1730 (C=O); 1600 (C=C).

Espectro RMN (CCl_4) : 2,75 (s, 10H arom.); 3,51 (d, 1H olef. - en C_3 , $J = 11,4$); 4,85 (d, 1H, $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$, $J = 11,4$); 6,24 (s, 4H, CH_2); 6,48 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$).

2-Bromo-trans-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo (LVII), compuesto de menor Rf. Recristalizado de ciclohexano-éter de petróleo p.f. 59-61°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{BrS}_2$: C, 53,90; H, 4,52; Br, 18,89; S, 15,10

Encontrado : C, 54,06; H, 4,51; Br, 18,47; S, 15,12

Espectro IR (nujol) : 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$)

Espectro RMN (CCl_4) : 2,78 (s, 10H arom.); 2,96 (d, 1H olef. en C_3 , $J = 10,3$); 5,53 (d, 1H, $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$, $J = 10,3$); 6,26 (5H, $-\text{CH}_2$ y $-\text{COOCH}_3$).

b) Se disuelven 1,2 g (0,005 moles) de 2-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo en 20 ml de benceno anhidro, se le añaden 1,24 g (0,01 moles) de bencilmercaptano y la mezcla se mantiene 7 días a temperatura ambiente. Se comprueba por cromatografía gas-líquido la reacción total del acetal de partida. Se elimina el disolvente en rotavapor y precipita un sólido.

do cuyo p.f. y espectro IR coinciden con los del 2-bromo-trans-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo (LVII). Rendimiento - cuantitativo.

3-Bromo-4,4-di(benciltio)-2-butenatos de metilo

a) Se lleva a cabo un ensayo análogo al (a) de los derivados bromados en posición 2, con 1,2 g (0,005 moles) de 3-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo.

El compuesto de mayor Rf se encuentra en una proporción del 29% y el de menor Rf de un 71%. Siendo el rendimiento prácticamente cuantitativo, para la mezcla de los dos isómeros.

3-Bromo-cis-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo (LX), compuesto de mayor Rf.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{19}O_2BrS_2$: C, 53,90; H, 4,52; Br, 18,89; S, 15,11

Encontrado : C, 54,17; H, 4,77; Br, 19,28; S, 15,01

Espectro IR (líq.) : 1715 (C=O), 1600 (C=C)

Espectro RMN (CCl_4) : 2,78 (s, 10H arom.); 3,84 (s, 1H olef. en C_2); 3,92 (s, 1H, $\overset{S}{\underset{S}{|}{CH}}_2$); 6,26 (s, 4H, - CH_2); 6,50 (s, 3H, $-COOCH_3$).

3-Bromo-trans-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo (LVIII),
compuesto de menor Rf,

Espectro IR (líq.) : 1730 (C=O), 1625 (C=C)

Espectro RMN (CCl₄) : 2,81 (s, 10H arom.); 3,43 (s, 1H olef. en C₂); 5,98 (s, 1H, CH₂^S); 6,32, 6,36 - (s, s, 7H, -CH₂ y -COOCH₃).

b) Se disuelven 1,2 g (0,005 moles) de 3-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (XXV) en 20 ml de benceno anhidro, y se le añaden 1,24 g (0,01 moles) de bencilmercaptano, se mantiene 12 días a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y el producto purificado sobre capa fina coincide con el 3-bromo-trans-4,4-di(benciltio)-2-butenato de metilo.

2. Reacción de los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenatos de metilo con α -toluentiolato sódico

3-Benciltio-4,4-dimetoxi-2-butenatos de metilo

a) Se añaden, a temperatura ambiente, 2,4 g (0,01 moles) de 3-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (XXIV) sobre una suspensión de 0,01 moles de α -toluentiolato sódico en xileno. A los 30 minutos se puede considerar que la reacción es - prácticamente total. Se abandona la mezcla de reacción 24 horas,

se filtra el precipitado y se elimina el disolvente en rotavapor. El producto obtenido es una mezcla de los dos isómeros de sustitución siendo la relación cis/trans 1/2 (determinada por RMN). Los dos compuestos se separan por cromatografía sobre placa fina empleando como eluyente una mezcla de benceno-éter sulfúrico (9,5:0,5).

3-Benciltio-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (LXII),
compuesto de menor Rf. Recristalizado de éter de petróleo p.f. 42-44°C.

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{18}O_4S$: C, 59,57; H, 6,42; S, 11,32

Encontrado : C, 59,86; H, 6,38; S, 11,62

Espectro IR (nujol) : 1715 (C=O), 1585 (C=C)

Espectro RMN (CCl_4) : 2,73 (s, 5H arom.); 3,94 (s, 1H olef. en C_2); 4,44 (s, 1H, $CH-\overset{O}{\parallel}$); 6,12 (s, 2H, CH_2); 6,38 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,64 (s, 6H, $-OCH_3$).

3-Benciltio-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo (LXI),
compuesto de mayor Rf.

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{18}O_4S$: C, 59,57; H, 6,42; S, 11,32

Encontrado : C, 59,52; H, 6,61; S, 11,63

Espectro IR (líq.) : 1705 (C=O), 1585 (C=C).

Espectro RMN : 2,65 (s, 5H arom.); 3,75 (s, 1H olef. en C_2);
 4,98 (s, 1H, $CH^{\overset{O}{\parallel}}_O$); 5,68 (s, 2H, $-CH_2$); 6,29
 (s, 3H, $-COOCH_3$); 6,67 (s, 6H, $-OCH_3$).

b) Se repite la operación (a) con 1,2 g (0,005 moles) de 3-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo, obteniéndose en este caso el isómero trans.

CONCLUSIONES

1. Los derivados 3-formilacrílicos adicionan halógeno al doble enlace, operando en condiciones adecuadas, con formación de los correspondientes derivados 2,3-dihalo-3-formilpropiónicos. La reacción constituye un método apropiado para la preparación de los siguientes compuestos:
 - a) pseudoester metílico del ácido 2,3-dibromo-3-formilpropiónico, por bromación a 0°C en benceno o tetracloruro de carbono del pseudoester metílico del ácido 3-formilacrílico,
 - b) pseudoester metílico del ácido 2,3-dicloro-3-formilpropiónico, por cloración, sin disolvente y a 0°C, - del pseudoester metílico del ácido 3-formilacrílico,
 - c) 2,3-dibromo-4,4-dimetoxibutirato de metilo, por adición de bromo, en tetracloruro de carbono a los 4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo,
 - d) 2,3-dicloro-4,4-dimetoxibutirato de metilo por adición de cloro, sin disolvente y a 0°C, a los 4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo.

2. La eliminación de hidrácido halogenado en los pseudoesteres metílicos de los ácidos 2,3-dihalo-3-formilpropiónicos, provocada por piridina, conduce a los respectivos pseudoesteres 3-formilacrílicos halogenados en posición 2. Por éste método se han preparado los siguiente compuestos:

- a) pseudoester metílico del ácido 2-bromo-3-formilacrílico,
- b) pseudoester metílico del ácido 2-cloro-3-formilacrílico.

3. La eliminación de hidrácido halogenado, provocada por calefacción, en los pseudoesteres metílicos de los ácidos 2,3-dihalo-3-formilpropiónicos conduce a los respectivos pseudoesteres-3-formilacrílicos halogenados en posición 3. Mediante este proceso pueden obtenerse los siguientes compuestos:

- a) pseudoester metílico del ácido 3-bromo-3-formilacrílico,
- b) pseudoester metílico del ácido 3-cloro-3-formilacrílico. El rendimiento en el pseudoester clorado puede mejorarse considerablemente por tratamiento del dicloropseudoester con metanol y posterior eliminación tér-

mica de HCl.

4. La hidrólisis de los respectivos pseudoesteres 3-formilacrílicos monohalogenados, por ebullición con ácido mineral diluído, da lugar a los siguientes ácidos:

- a) 2-bromo-cis-3-formilacrílico,
- b) 2-cloro-cis-3-formilacrílico,
- c) 3-bromo-cis-3-formilacrílico,
- d) 3-cloro-cis-3-formilacrílico.

De acuerdo con los datos espectroscópicos todos ellos, en disolución en cloroformo, se encuentran en su forma tautómera hidroxilactónica.

5. Por metilación con diazometano de los respectivos ácidos - cis-3-formilacrílicos monohalogenados, se obtienen los siguientes esteres:

- a) 2-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo,
- b) 2-cloro-cis-3-formilacrilato de metilo,
- c) 3-bromo-cis-3-formilacrilato de metilo,
- d) 3-cloro-cis-3-formilacrilato de metilo.

En competencia con la metilación tienen lugar reacciones de cicloadición, por lo que este método no resulta conveniente desde el punto de vista preparativo.

6. La reacción de los pseudoesteres metílicos 3-formilacrilicos monohalogenados con metanol y un catalizador ácido, conduce a los 4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo monohalogenados. Dependiendo de las condiciones experimentales, se obtiene solamente el isómero cis, o mezclas de los isómeros cis y trans. Esta reacción sirve para la preparación de los siguientes compuestos:
 - a) 2-bromo-, 2-cloro- y 3-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo, operando a 0°C y con ácido sulfúrico como catalizador,
 - b) 3-cloro-cis-4,4-dimetoxi-2-butenosato de metilo por calefacción a reflujo en metanol y con ácido sulfúrico como catalizador,
 - c) 3-bromo- y 3-cloro-trans-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo, por reacción con metanol y ácido clorhídrico concentrado a reflujo durante varias horas, y posterior separación de la mezcla obtenida, en la que el isómero trans aparece como componente mayoritario.

7. Los 2-bromo- y 2-cloro-trans-4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo pueden obtenerse por los siguientes procedimientos:
- a) eliminación de hidrácido en los 2,3-dihalo-4,4-dimetoxibutirato de metilo, en presencia de la cantidad calculada de hidróxido potásico, y posterior separación de la mezcla formada inicialmente en la - que el isómero trans es el componente mayoritario,
 - b) acetalización y esterificación simultánea de los respectivos ácidos trans-3-formilacrílicos, por ebullición con metanol en presencia de ácido sulfúrico.
8. Los ácidos 2-bromo-, 2-cloro- y 3-cloro-trans-3-formilacrílicos pueden obtenerse a partir de los correspondientes - 4,4-dimetoxi-2-butenosatos de metilo, por saponificación - alcalina seguida de hidrólisis ácida.

Este método no puede ser utilizado en la preparación del ácido 3-bromo-trans-3-formilacrílico, ya que en las - condiciones de saponificación tiene lugar la eliminación - simultánea de ácido bromhídrico.

9. Los ésteres metílicos trans-3-formilacrílicos monohaloge-
nados pueden obtenerse por los siguientes procedimientos:
- a) hidrólisis del grupo acetal en los respectivos 4,4-
dimetoxi-2-butenosatos de metilo, en presencia de áci-
do mineral diluído,
 - b) metilación con diazometano de los ácidos correspon-
dientes.
10. Los isómeros cis y trans del 2-bromo-4,4-dimetoxi-2-bute-
noato de metilo no dan lugar a la sustitución nucleófila -
vinílica con los reactivos utilizados, y las respectivas -
reacciones proceden del modo siguiente:
- a) la reacción con metóxido, empleando KOH en metanol a
temperatura ambiente, transcurre por adición de met-
anol al sistema conjugado, obteniéndose los dos isó-
meros eritro y treo del 2-bromo-3,4,4-trimetoxi
butirato de metilo. La proporción de los dos isóme-
ros obtenidos no depende de la configuración cis ó
trans del acetal de partida,
 - b) la reacción con amoníaco acuoso, a temperatura ambien-
te, solamente da lugar a las correspondientes amidas,
en las que se conserva la estereoquímica, sin que se

detecten productos de adición de amoníaco al sistema conjugado, ,

- c) la reacción con piperidina, a temperatura ambiente, - da lugar a una mezcla de productos resultantes de la adición de piperidina al sistema conjugado, seguida - de la sustitución del bromo. En este caso se ha demoscis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo se transforma en su isómero trans en las condi_ciones empleadas.

11. El 3-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo reac - ciona con metóxido, empleando la cantidad equimolecular de KOH en metanol a temperatura ambiente, eliminando ácido - bromhídrico y dando lugar con buen rendimiento al 4,4-dime_toxi-2-butenato de metilo.

Cuando en la reacción se emplea un ligero exceso de - KOH, se obtiene una mezcla de los isómeros cis y trans del 3,4,4-trimetoxi-2-butenato de metilo. Este proceso repre_senta una sustitución nucleófila vinílica por un mecanis - mo de eliminación-adición.

Si se prolonga el tiempo de reacción con exceso de po_tasa metanólica se obtiene el 3,3,4,4-tetrametoxibutirato de metilo.

12. El 3-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo reacciona con metóxido, empleando la cantidad equimolecular de KOH en metanol, produciendo una mezcla de los isómeros cis y trans del 3,4,4-trimetoxi-2-butenato de metilo, sin que se observe la formación del producto de eliminación, que no está favorecida por la estereoquímica. Las proporciones de los dos estereoisómeros son diferentes a las obtenidas a partir del 3-bromo-trans-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo, por lo que la reacción debe transcurrir por un mecanismo diferente, probablemente por sustitución a través de una ruta de adición-eliminación.
13. Los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenatos de metilo reaccionan con amoníaco acuoso a temperatura ambiente en la siguiente forma:
- a) en el isómero cis solamente tiene lugar la amonólisis del grupo ester, formándose la 3-bromo-cis-4,4-dimetoxi-2-butenamida,
 - b) en el isómero trans, además de la amonólisis del grupo ester, tiene lugar la eliminación de ácido bromhídrico, favorecida por su estereoquímica, formándose la 4,4-dimetoxibutinamida.

14. Los isómeros cis y trans del 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo reaccionan con piperidina, dando lugar en ambos casos al 3-(N-piperidil)-cis-4,4-dimetoxi-2-butenato de metilo.
15. La sustitución del bromo en los 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo por el anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}^-$ tiene lugar con gran facilidad a temperatura ambiente. En el isómero trans la sustitución transcurre con retención de la configuración, mientras que en el isómero cis se observa isomerización parcial.
16. Los 2- y 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butenos de metilo se transforman en los 2- y 3-bromo-4,4-di(benciltio)-2-butenos de metilo por reacción con bencilmercaptano en ausencia de catalizador. Los isómeros trans reaccionan a temperatura ambiente con retención de la configuración, mientras que en los cis la reacción tiene lugar a reflujo en benceno, con isomerización parcial.
17. Los espectros de RMN puede utilizarse, en los derivados 3-formilacrílicos, para decidir entre formas cíclicas y abiertas, así como para la determinación de la configuración cis o trans y de la posición del sustituyente, basán

dose en los datos siguientes:

- a) las formas cíclicas se caracterizan por no presentar ningún protón de tipo aldehídico y, por el contrario, un protón semiacetálico, próximo a 4 τ ; la constante de acoplamiento entre el protón en C_3 y C_4 es mucho menor que en la correspondiente estructura abierta; el protón olefínico en C_2 resuena a campo más alto que en las formas abiertas; y el metoxilo de los pseudoesteres resuena a campo más alto que el de un ester normal,
- b) la determinación de la configuración cis-trans puede realizarse, en general, teniendo en cuenta que el protón en C_4 en los isómeros cis resuena a campo más bajo que en los trans y, como criterio complementario, por el desplazamiento químico del protón olefínico en C_3 , que resuena a campo más bajo en los isómeros trans que en los cis,
- c) la posición del sustituyente se determina por la magnitud de la constante de acoplamiento entre el protón olefínico y el aldehídico o acetálico.

- 1) R.E. Lutz, P.S. Bailey, C-K. Dien y J.W. Rinker, J. Amer. Chem. Soc., 75, 5039 (1953).
- 2) P.R. Jones, Chem. Rev. 63, 461 (1963)
- 3) J. Kagan, J. Org. Chem., 32, 4060 (1967)
- 4) J. Finkelstein, T. Williams, V. Toome y S. Traiman, J. Org. Chem., 32, 3229 (1967).
- 5) J. Fowler y S. Seltzer, J. Org. Chem., 35, 3529 (1970)
- 6) N.P. Buu-Hoi, M. Dufour y P. Jacquignon, Bull. Soc. Chim. France, 137 (1970).
- 7) R. Chiron y Y. Graff, Bull. Soc. Chim. France, 575 (1970)
- 8) G. Rio y J.C. Hardy, Bull Soc. Chim. France, 3572 (1970)
- 9) K. Bowden y G.R. Taylor, J. Chem. Soc. (B), 1390 (1971)
- 10) K. Bowden y G.R. Taylor, J. Chem. Soc. (B), 1395 (1971)
- 11) R.P. Bell, B.G. Cox y B.A. Timimi, J. Chem. Soc. (B), 2247 (1971).
- 12) M.V. Bhatt, K.M. Kamath y M. Ravindranathan, J. Chem. Soc. (C), 1772 (1971).
- 13) K. Bowden y M. P. Henry, J.C.S. Perkin II, 201 (1972)
- 14) K. Bowden y M.P. Henry, J.C.S. Perkin II, 206 (1972)
- 15) H. Sterk, Monatsh. 99, 1770 (1968)

- 16) S. Seltzer y K.D. Stevens, J. Org. Chem., 33, 2708 (1968)
- 17) F. Fariña y P. Victory, Tetrahedron Lett., 3219 (1969)
- 18) C. Escobar, F. Fariña y J.M. Sañudo, An. Quím., 67, 43 (1971)
- 19) F. Fariña y M.V. Martín, An. Quím., 67, 315 (1971)
- 20) J. Gómez Amigo, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad Complutense de Madrid (1973)
- 21) A. Gómez Sánchez, A.M. Valle y J. Bellanato, J.C.S. Perkin II, 15 (1973)
- 22) G.O. Shenck, Angew. Chem., 64, 12 (1952)
- 23) G.O. Shenck, Ann., 584, 156 (1954)
- 24) S.H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer y G.O. Shenck, Ann., 697, 42 (1966)
- 25) C.F. Garbers y J.P. Van der Merwe, J.S. African Chem. Inst., 17, 149 (1964).
- 26) F. Fariña y P. Victory, An. Quím., 68, 843 (1972)
- 27) CA:79, 31753h; V. Zikan, L. Vrba, B. Bohumil y M. Semosky Collect. Czech. Chem. Commun., 38, 1091 (1973)
- 28) CA: 78, 4106x; E. Beška y P. Rapoš, Pat. Czech. 144.477 (1972).
- 29) CA: 78, 159241m; M. Semosky, N. Kucharczyk, V. Zikan y V. Jelinek, Pat. Czech. 145.820 (1972)

- 30) J. Druey y col., *Helv. Chim. Acta*, 37, 510 (1954).
- 31) H.B. Hill y Allen, *Am. Chem. J.*, 19 665 (1897)
- 32) C.F. Hallen y F.W. Spangler, *Organic Sinthesis col. vol. III*, 621 (1955).
- 33) CA: 78, 84145x; N.M. Burmakin, M. Yu. Berman y G. Ya. Amosov, (USSR), *Khim. Prom.*, 49, 19 (1973).
- 34) D.H. Kim y D.N. Harpp , *Chem. & Ind.*, 183 (1965)
- 35) E. Beška, P.Rapoš y P. Winternitz, *J.Chem.Soc. (C)* 728 (1969)
- 36) N.P. Buu-Hoï, M. Dufour y P. Jacquignon, *Bull Soc. Chim. France*, 2999 (1971).
- 37) K. Dury, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 4, 292 (1965)
- 38) CA: 79, 42323u; E. Beška y P. Rapoš, *Pat. Czech.* 147.694 (1972).
- 39) H.J. Prins, H.G. Haring, *Rev. Trav. Chim.*, 73, 479 (1954)
- 40) Y. Hachihama, T. Shono y S. Ikeda, *J. Org. Chem.*, 29, 1371 (1964)
- 41) R. Malinowski, J. Kokosiński y B. Śledziński, *Roczniki - Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum*, 46, 39 (1972)
- 42) F. Fariña y S. Ramirez, resultados sin publicar.
- 43) J.M. Sañudo, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias de la Universidad de Madrid, 1965.

- 44) C. Escobar, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Madrid, 1969.
- 45) R.J. Strunk, P.M. DiGiacomo, K. Aso y H.G. Kuivila, J. Amer. Chem. Soc., 92, 2849 (1970)
- 46) D.C. Best y C.A. Kingsbury, J. Org. Chem. 33, 3252 (1968).
- 47) K. Alder y F. Fariña, An. Quím., 54, 689 (1958)
- 48) M.J. Gómez Amigo, resultados sin publicar.
- 49) R. Huisgen, Angew. Chem., 67, 439 (1955)
- 50) F. Fariña, M. Lora-Tamayo y M.V. Martín, An. Quím. 60, 715 (1964).
- 51) S. Winstein, Bull. Soc. Chim. France, C55 (1951).
- 52) W.J. Conradie, C.F. Garbers y P.S. Steyn, J. Chem. Soc., 594 (1964)
- 53) R.H. Levin, J. Am. Chem. Soc., 76, 546 (1957)
- 54) J. Cantacuzène, Bull. Soc. Chim. France, 763 (1962)
- 55) Z. Rappoport, "Advances in Physical Organic Chemistry", Vol . 7 (1969). Academic Press, London & New York.
- 56) F. Montanari, Gazz. Chim. Ital., 86, 735 (1956)
- 57) F. Scotti y E.J. Frazza, J. Org. Chem., 29, 1800 (1964)
- 58) W.J. Fanshawe, V.J. Bauer y S.R. Safir, J. Org. Chem., 30, 1278 (1965)

- 59) W.E. Truce, J.E. Parr, M.L. Gorbarty, Chem & Ind., 22, - 660 (1967).
- 60) D. Emyr Jones, R.O Morris, C.A. Vernon y R.F.M. White, J. Chem. Soc., 2349 (1960)
- 61) F. Théron, Bull. Soc. Chim. France, 278 (1969)
- 62) J.C. Chalchat, F. Théron y R. Vessière, Bull. Soc. Chim. France, 4486 (1970)
- 63) J.S. Pizey y W. E. Truce, J. Org. Chem., 30, 4355 (1965)
- 64) L. Di Nunno, G. Modena y G. Scorrano, J. Chem. Soc. (B) 1186 (1966)
- 65) J. Biougne, F. Théron y R. Vessière, Bull. Soc. Chim. France, 2882 (1972)
- 66) L.N. Owen, J. Chem. Soc., 385 (1945)
- 67) L.N. Owen y H.M.B. Somade, J. Chem. Soc., 1033 (1947)
- 68) P.E. Eaton, C.E. Stubbs, J. Amer. Chem. Soc., 89, 5722 (1967)
- 69) Sidney I. Miller y R.M. Noyes, J. Amer. Chem. Soc., 74 629 (1952)
- 70) a) E. Winterfeldt y H. Preuss, B. 99, 450 (1966)
b) E. Winterfeldt, W. Krohn y H. Preuss, B., 99, 2572 (1966)
- 71) F. Arndt, L. Loewe y M. Ozansoy, B., 73, 779 (1940)
- 72) W. Franke, R. Kraft, D. Tietffzen y W. Weber, B., 86, 793 (1953)

- 73) E. Earl Royals, A.G. Robinson, J. Amer. Chem. Soc., 73, 4161 (1956).
- 74) F. Fariña, M.V. Martín y M.C. Paredes, Synthesis, 167 - (1973)
- 75) CA: 34, 5463; J.A. van Milzen, Pat. US. 2.198.260
- 76) CA: 51, 8644; N.K. Kochetkov y Ya Dombrovskii, Zhur. Obschei 26, 381 (1956)
- 77) F. Sánchez, Memoria Licenciatura, Universidad Autónoma de Madrid, Mayo de 1974.
- 78) K. Bowden, E.A. Braude y E.R.H. Jones, J. Chem. Soc., 945 (1946)
- 79) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegel y H. Huber, B., 99, 2526 (1966)
- 80) F. Fariña, M.V. Martín y A. Tito, resultados sin publicar.
- 81) Modena y col., Gazz. Chim. Ital., 89, 866, 878 (1959)
- 82) D. Pitea y G. Favini, J.C.S. Perkin II, 291 (1972)
- 83) S. Ghersetti, G.L. Melloni, G. Modena, P.E. Todesco y P. Vivarelli, J. Chem. Soc., 2227 (1965)
- 84) R. Huisgen, B. Giese y H. Huber, Tetrahedron Lett., 1883 (1967)
- 85) J.S. Meek y J.S. Fowler, J. Org. Chem., 33, 985 (1968)
- 86) C.H. McMullen y C.S.M. Stirling, J.Chem.Soc. (B), 1217 (1966)

- 87) A.E. Pohland y W.R. Benson, J. Org. Chem., 29, 385 -
(1964)
- 88) H.W. Dürbeck y L.L. Duttka, Tetrahedron, 29, 4285 (1973)
- 89) R.A. Baxter, G.T. Newbold y F.S. Spring, J. Chem. Soc.,
370 (1947)
- 90) A.A. Pavlik, W.A. Lazier y F.K. Signaigo, J. Org. Chem.,
14, 61 (1949)
- 91) D. Seebach, N.R. Jones y E.J. Corey, J. Org. Chem., 33,
300 (1968)
- 92) E.L. Eliel y A.A. Hartmann, J. Org. Chem., 37, 506 (1972)
- 93) M.F. Schoslakowski, M.V. Ulasov y A.A. Nikirov, J. Gen.
Chem. USSR, 34, 1686 (1964)
- 94) D. Emyr Jones y C.A. Vernon, Nature, 176, 791 (1955)
- 95) F. Montanari, Tetrahedron Lett. No. 4 , 18 (1960)
- 96) D. Luidini y F. Montanari, Chem. Comm., 180 (1967)
- 97) L.J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules,
2nd. ed., Methuen & Co., Ltd., London, 1958.
- 98) Stephen W. Tobey, J. Org. Chem., 34, 1281 (1969).